

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

No

204

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JEAN FOUQUET

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris
Né à Paris le 12 Mars 1901

LES HÉMORRAGIES DES HÉPATIQUES

Rôle respectif du Foie et de la Rate

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JEAN FOUQUET

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

Né à Paris le 12 Mars 1901

LES HÉMORRAGIES DES HÉPATIQUES

Rôle respectif du Foie et de la Rate

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1933

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	{ LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	{ NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	{ H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	{ GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	{ GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	{ LEMIERRE.
	{ LENORMANT.
Clinique chirurgicale	{ CUNÉO.
	{ GRÉGOIRE.
	{ GOSSET.
Clinique ophtalmologique	{ TERRIEN.
Clinique urologique	{ LEGUEU.
	{ COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	{ J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	{ OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	{ RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	{ LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	{ Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	{ SERGENT.
Clinique de la tuberculose	{ Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	{ MATHIEU.
	{ HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	{ MAUCLAIRE.
	{ MULON.
	{ VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Neurologie et Psychiatrie.	LABBÉ (Henri) ...	Chimie biologique.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale.	LÉVY-VALENSI .	Neuro-psychiatrie.
BRULÉ	Pathologie médicale.	LIAN	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	MONDOR	Pathologie chirurgicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.	MOURE	Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	OBERLING.....	Anatomie pathologique.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.	OLIVIER.....	Anatomie.
DOGNON.....	Physique.	PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
DONZELOT	Pathologie médicale.	PORTES	Obstétrique.
ECALLE	Obstétrique	QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
FEY	Urologie.	RICHTET Fils	Physiologie.
GASTINEL.....	Bactériologie.	SANNIE.....	Chimie biologique.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.	SÉZARY	Dermatologie et syphili-
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.		graphie.
GIROUD	Histologie.	TROISIÈRE	Pathologie expérimentale et comparée.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.	VALLERY-RADOT	
HARVIER.....	Pathologie médicale.	(Pasteur).....	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	VELTER	Ophthalmologie.
HUTINEL	Pathologie médicale.	VIGNES	Obstétrique.
JOANNON	Hygiène.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
LEQUEUX	Obstétrique.	RETTERER	Histologie.
LEROUX.....	Anatomie pathologique.	ZIMMERN.....	Physique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
N... ..	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER.....	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
EHITZ-BOYER...	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé...		Education physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Professeur de clinique médicale
Médecin de l'hôpital Saint Antoine
Membre de l'Académie de Médecine

*Que je remercie de la bienveillance
constante qu'il m'a témoignée pendant
les deux fructueuses années d'internat
passées dans son service.*

*Hommage de grande admiration et
de respectueux attachement.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. ABRAMI

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'hôpital Broussais

*Qui m'a inspiré le sujet de ce
travail et à qui je dois tant pour
ma formation médicale, en témoi-
gnage de ma profonde reconnais-
sance et de ma vive admiration.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

Professeur clinique chirurgicale
Chirurgien de la Salpêtrière
Membre de l'Académie de Médecine

*En remerciement de la bienveil-
lance dont il m'a honoré en me
permettant de mener à bien mes ex-
périences dans son laboraratoire de
chirurgie expérimentale de la Sal-
pêtrière.*

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR LAIGNEL LAVASTINE

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'hôpital de la Pitié

*En souvenir des heures trop
brèves où je suivais son ensei-
gnement si vivant ; qu'il veuille bien
accepter l'hommage de ma respec-
tueuse affection et de ma gratitude.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN

Médecin de l'hôpital Saint-Louis

*Qui a deux reprises a bien voulu
me faire bénéficier de son ensei-
gnement unique, avec l'expression
de ma respectueuse reconnaissance.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MILHIT

Médecin de l'hôpital Hérold

*Que je ne saurais trop remercier
de ses conseils si précieux, et de sa
paternelle bonté à mon égard. En
témoignage de ma respectueuse et
très profonde affection.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. LE PROFESSEUR CHAUFFARD (*in mémoires*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MERKLEN

Externat :

1923. MONSIEUR LE PROFESSEUR PROUST
1924. MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN
1925. MONSIEUR LE DOCTEUR G. LION

Internat provisoire :

1926. MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON
MONSIEUR LE DOCTEUR FÉLIX RAMOND

Internat :

1928. MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ JACQUELIN
1929. M. LE PROFESSEUR LAIGNEL LAVASTINE
MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN
1930. MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON
1931. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. ABRAMI
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN
HUTINEL (*in mémoires*).
1932. MONSIEUR LE DOCTEUR MILHIT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MOREAU

A MADAME BERTRAND FONTAINE

A MM. LES DOCTEURS

BENSAUDE, CAIN, M. P. WEIL, DE GENNES,
CELICE, ETIENNE BERNARD, WEISSMAN
NETTER, CHEVALLEY, LEVESQUE, TURPIN

Médecins des Hôpitaux.

A MM. LES DOCTEURS

A. BERGERET, MAURER, LEIBOVICI,
AMELINE

Chirurgiens des Hôpitaux.

A MM. LES DOCTEURS

P. BRAUN, ANDRÉ LICHTWITZ, MINVIELLE,
J. AUDOUIN et MICHEL COMAR.

INTRODUCTION

Dans un esprit de synthèse bien légitime, la plupart des auteurs qui se sont intéressés jusqu'à présent aux cirrhoses du foie ont cherché à rattacher aux altérations de cet organe les symptômes si divers observés pendant l'évolution de la maladie. La description en est alors d'une simplicité bien séduisante. Le syndrome d'hypertension portale et le syndrome d'insuffisance hépatique s'en partagent tous les signes. A l'un revient l'ascite, la circulation collatérale, la splénomégalie, les hémorragies digestives, les troubles de la diurèse. A l'autre l'ictère, les troubles de la fonction pigmentaire, de la fonction sucrée, de la fonction protéique, de la fonction d'arrêt et d'élimination et de la fonction sanguine.

Durant notre année d'internat chez le Professeur agrégé ABRAMI, nous avons été vite convaincu, en suivant son lumineux enseignement, que l'on devait envisager tout autrement la séméiologie des cirrhoses. Ce sont des maladies qui, loin de frapper uniquement la glande hépatique, s'étendent au contraire à tout le système réticulo-endothélial et en premier lieu à la rate, à la plupart des glandes à sécrétion interne pancréas, surrénales, thyroïde, glandes génitales, etc.

La précession des lésions parenchymateuses du foie ou des lésions réticulo-endothéliales reste souvent discutée. Les méthodes anatomo-pathologiques pures sont la plupart du temps impuissantes à trancher le débat.

Mais en s'adressant sans idée préconçue à l'observation clinique il semble possible aujourd'hui d'individualiser dans la symptomatologie complexe des cirrhoses un certain nombre de syndromes dont l'origine est sans doute extra-hépatique.

Nous nous sommes attachés à l'étude clinique et expérimentale du syndrome hémorragipare si fréquent chez les cirrhotiques.

On considérait autrefois toutes les hémorragies comme une signe indubitable d'insuffisance hépatique. Déjà les travaux modernes en établissant qu'il existe une série de syndromes, le purpura hémogénique en premier lieu, ou le foie ne joue aucun rôle, mais qui guérissent au contraire par la splénectomie avaient contribué à dissocier le cadre des maladies hémorragipares, les unes faisant saigner par les lésions spléniques qu'elles entraînent, les autres par les lésions hépatiques.

On peut actuellement se demander si cette distinction mérite de subsister. Les hémorragies d'origine hépatique sont remises en discussion et doivent faire leurs preuves. Or, il n'existe à notre avis aucun argument, tant clinique qu'expérimental, permettant de rattacher les hémorragies à un trouble du fonctionnement du foie. Tout démontre au contraire

qu'elles sont provoquées en majeure partie par un trouble des fonctions de la rate.

Nous consacrons *une première partie clinique* à la description des hémorragies cirrhotiques. Suivant en cela une division adoptée par la plupart des auteurs, nous envisagerons séparément :

1) *les hémorragies gastro-intestinales*, survenant le plus souvent au début de l'affection et qui nous le verrons se montrent isolées de toute altération de la crase sanguine.

2) *le purpura des hépatiques*, manifestation habituellement plus tardive et qu'accompagne au contraire un cortège de stigmates sanguins — ceux justement de l'hémogénie.

Nous ferons ensuite une étude critique de la pathogénie de ces manifestations hémorragiques.

La deuxième partie de notre travail est consacrée à une étude expérimentale. On avait affirmé autrefois qu'expérimentalement les lésions graves du foie entraînent :

1) un gros abaissement du fibrinogène sanguin et des troubles de la coagulation du sang, liés à cette « fibrinopénie » ;

2) une tendance accusée aux hémorragies.

Ces deux phénomènes ne nous paraissent aucunement liés. Si, en effet, les destructions du foie sont susceptibles d'entraîner de l'hypocoagulabilité sanguine, elles ne font pas saigner. Et, en reproduisant des intoxications par le phosphore chez le chien, — expérience qui avait autrefois permis à Doyon de

conclure à une relation entre les lésions de la cellule hépatique et la production d'hémorragies — nous croyons avoir, au contraire, démontré l'origine essentiellement splénique des hémorragies de l'ictère grave phosphoré.

Nous tenons à exprimer notre gratitude et notre affectueuse reconnaissance à notre maître le Professeur agrégé ABRAMI dont les suggestions et les encouragements nous furent infiniment précieux et à remercier Monsieur le Professeur GOSSET pour la bienveillance dont il nous a honoré en nous permettant de mener à bien nos expériences dans son laboratoire de Chirurgie expérimentale de la Salpêtrière.

PREMIÈRE PARTIE

LES HÉMORRAGIES GASTRO-INTESTINALES DES CIRRHOTIQUES

Les hémorragies des hépatiques se présentent sous deux modalités qu'il faut absolument envisager séparément tant du point de vue clinique que de leur pathogénie : les hémorragies gastro-intestinales et le purpura.

Les hémorragies gastro-intestinales sont en effet observées habituellement au début de l'affection : parfois elles sont le symptôme révélateur d'une cirrhose qui évoluera ultérieurement.

Elles ne s'accompagnent, nous le verrons, d'aucun trouble de la crase sanguine ; le temps de saignement, le temps de coagulation, le signe du lacet se sont montrés normaux dans tous les cas où ils ont été recherchés ; ces hémorragies sont en outre isolées, et l'on ne voit généralement pas à ce moment les petites hémorragies gingivales ou nasales qui seront au contraire une des manifestations fréquentes des cirrhoses plus anciennes.

Le purpura des hépatiques au contraire se voit à une période plus tardive en général : il se manifeste par de petites hémorragies muqueuses, surtout nasales, gingivales, plus habituellement que par de grandes hémorragies viscérales, et par un purpura de la peau plus ou moins intense.

Il s'accompagne de troubles de la crase sanguine : allongement du temps de saignement, signe du lacet, modification plus inconstante de la vitesse de coagulation.

Si cliniquement ces deux ordres de faits sont aussi distincts, on conçoit que leur pathogénie diffère : le même organe est sans doute responsable des uns et des autres : mais le mécanisme des accidents ne peut être identique.

Nous étudierons tout d'abord les hémorragies gastro-intestinales des cirrhotiques.

On les voit survenir en général au début même de la cirrhose, avant l'apparition de toute ascite (EHRARDT, thèse de Paris 1891).

Chez un sujet sain en apparence, présentant à peine quelques symptômes dyspeptiques assez habituels chez les éthyliques pour n'avoir pas fixé l'attention, sans prodromes, survient une grosse hématémèse de sang pur, généralement de couleur foncée. L'hématémèse peut être si abondante qu'elle entraîne la mort. Si elle s'arrête elle est suivie de moelena. Elles peut reprendre les jours suivants. D'autres fois elle récidive après une période plus ou moins longue, pouvant atteindre plusieurs mois. Elle peut disparaître

complètement et c'est la survenue quelques mois ou plusieurs années après d'un syndrome cirrhotique qui permettra de la rattacher à sa cause.

Voici un cas absolument classique d'hématémèse mortelle qu'il nous a été donné d'observer :

« Il s'agissait d'un homme de 45 ans, entré d'urgence à l'hôpital de la Pitié le 12 mai 1929 pour une grosse hématémèse.

On était en présence d'un homme gras, pléthorique, aux conjonctives légèrement subictériques, qui vomissait du sang de couleur foncée, presque noir, par cuvettes. L'abondance de l'hématémèse dépassait certainement deux litres.

L'interrogatoire apprenait que c'était le premier accident digestif important présenté par cet homme qui n'avait eu en particulier, aucun signe douloureux de type ulcéreux. Marchand de vin de son métier, c'était un éthylique avoué et il accusait quelques légers troubles dyspeptiques rattachables à cette étiologie.

L'examen montre l'existence d'un foie très augmenté de volume, dépassant de 3 à 4 travers de doigts le rebord des fausses côtes, de consistance dure. La rate est accrochable sous le rebord costal mais pas très volumineuse. Pas d'ascite, pas de circulation collatérale. — Au point de vue sanguin, le malade n'avait jamais présenté aucune de ces petites hémorragies habituelles des hépatiques (épistaxis etc). Le temps de saignement est normal (3'). Le signe de lacet négatif. Le temps de coagulation n'est pas recherché : La mort survient au bout de 4 heures. L'autopsie montre l'existence d'une cirrhose hypertrophique avec splénomégalie. La muqueuse digestive présente un aspect ecchymotique congestif, mais il n'existe pas de varices œsophagiennes ».

Cette observation nous permet de souligner un certain nombre de faits :

D'abord la période de l'évolution de la cirrhose à laquelle surviennent les hémorragies.

Les statistiques s'accordent toutes : sur 24 cas cités par EHARD , 16 fois l'hémorragie survint en pleine santé ou précédée seulement de quelques troubles dyspeptiques.

Sur 35 cas de Preble, 14 fois l'hémorragie est précédée d'autres signes de cirrhose, mais 4 fois elle est le symptôme initial qui la fait découvrir, 17 fois la cirrhose n'est pas reconnue au moment de l'hémorragie.

Pr. MERKLEN et ISRAËL dans un article récent, rapportent plusieurs observations typiques de ces hémorragies digestives des cirrhoses latentes ou méconnues.

Dans la grande majorité des cas on les voit donc survenir d'une façon très précoce, souvent révélatrice : elles sont isolées, les sujets saignent exclusivement de leur tube digestif. En outre, dans les cas rares où les troubles de la crase sanguine ont été recherchés, le sang se montrait normal comme dans notre observation : pas de signe du lacet, temps de saignement et de coagulation normaux.

Hémorragies isolées, souvent foudroyantes, sans aucun des stigmates vasculo-sanguin de l'hémogénie : Voilà un tableau bien différent de celui du purpura de la période d'état de la cirrhose, avec ses petites hémorragies peu abondantes et de localisations multiples.

Aussi tous les auteurs distinguent-ils plus ou moins totalement les deux ordres de faits.

Sur la tableau clinique, tout le monde s'accorde : mais la *pathogénie* de ces hémorragies reste obscure. Ce n'est pourtant pas faute d'avoir suscité de nombreux travaux, et de non moins nombreuses hypothèses.

La plus ancienne explication, celle qui évidemment serait la plus claire, si elle correspondait à la réalité, est celle de la rupture de varices œsophagiennes.

Si l'on trouve à l'autopsie des varices œsophagiennes, et comme dans certaines observations, le pertuis par où s'est écoulé le sang, l'origine de l'hémorragie est évidente.

Les deux premières observations datent de 1837 et de 1838, et sont dues à LE DIBERDER et à FAUVEL.

D'autres auteurs publient par la suite, des observations semblables.

MONERET, en plus du facteur mécanique, incrimine l'altération sanguine.

GUBLER pense que le facteur dyscrasique est plus important que le facteur mécanique. Le premier il fait une étude d'ensemble des varices et de leurs causes. Le rôle de ces varices œsophagiennes est repris et accepté avec quelques variantes dans les travaux de AZMI, CHAUTEMPS, DUSSAUSSAY.

Mais, c'est surtout GILBERT et ses élèves, qui insistent sur l'importance de ces varices dans la pathogénie des hémorragies digestives.

Pour eux, elles seraient à peu près constantes, en

tous cas très fréquentes ; elle trouvent leur explication dans l'hypertension portale commençante.

CORINNE MUSTACESCO, dans une excellente thèse inspirée par GILBERT, résume ainsi cette théorie :

« Varices œsophagiennes et gastriques, conséquence de l'hypertension portale, lésions inflammatoires et atrophiques des varices d'origine toxique ou infectieuse ; rupture occasionnée par excès de tension dans la circulation veineuse portale ou par cause directe mécanique, hématémèse abondante, entretenue par trois facteurs, savoir : tension forte, fluidité sanguine et atonie de l'ulcération ».

Cependant, et de longue date, cette théorie a suscité des objections irréfutables :

D'abord comment expliquer l'existence de ces dilatations veineuses avant l'ascite, avant la circulation collatérale alors que l'hypertension portale semble encore absente ?

Comment expliquer qu'on les observe avec une particulière fréquence au cours des cirrhoses anasitiques (GILBERT et BEAUCHEF), et qu'il existe même « une sorte de balancement entre les hématémèses et la présence d'ascite » (GILBERT, Maurice VILLARET).

L'explication donnée, est qu'il s'agit d'hypertension localisée sur le compte de laquelle on met en même temps la splénomégalie, et qu'on les observe surtout au début des cirrhoses parce que c'est précisément à ce moment que les circulations supplémentaires n'ont pas encore eu le temps d'organiser leur-

courant de décharge (Maurice VILLARET, MOUISSET et CHALIER). Plus tard, l'ascite réalisant une compression profonde, les hémorragies deviennent plus rares sauf dans les cas où une ponction trop rapide réalise une brusque déplétion abdominale qui favorise la rupture.

Toutes ces explications sont problématiques ; on peut leur objecter :

1) Les cas des varices œsophagiennes observées en dehors de toute cirrhose. Ils sont assez fréquents et nous aurons à y revenir. Dès 1890 LETULLE publiait un cas de varices veineuses de l'œsophage dans l'alcoolisme chronique où l'autopsie avait montré une *cirrhose splénique très marquée*, mais un *foie sain*. L'observation est admirable de précision, et LETULLE remarque en particulier l'existence d'une thrombose ancienne de la veine grande mésentérique au niveau de sa terminaison. A propos de cette observation LETULLE rappelle l'historique des varices œsophagiennes et note que son cas n'est pas le premier dans lequel « on ait noté la disproportion existant entre l'état peu pathologique du foie et l'énorme distension des veines œsophagiennes ».

« La cirrhose hépatique la plus commune et la plus facilement appréciable des altérations matérielles qui précèdent l'ectasie des veines sous-muqueuses de l'appareil gastro-œsophagien n'est pas la lésion constante et nécessaire, elle n'est pas non plus la cause déterminante unique ».

« La pathogénie doit donc rechercher ailleurs, en

dehors du foie, au voisinage même des organes qui reçoivent les premiers l'alcool et sont les premiers à en souffrir, des causes capables :

1) de ralentir le cours du sang dans le système porte

2) de menacer l'intégrité même des parois veineuses ».

LETULLE incrimine alors l'altération des parois veineuses par l'alcool qui frappe la nutrition des veines à l'intérieur desquelles il circule, et l'inflammation du péritoine sus-ombilical qui favorise la stase.

L'intérêt de cette observation c'est que si la thrombose des veines mésentériques avait été précédemment publiée en concordance avec une cirrhose (CHUQUET, LEROUX, DREYFUS, MONNERET, LANCE-REAUX, etc.) ici il n'y a pas de cirrhose. Cette thrombose n'est donc pas le fait de la cirrhose mais d'une autre cause. LETULLE incrimine l'alcool dans son action sur les veines, mais nous connaissons aujourd'hui une autre maladie dont son observation semble le type même. Il a sans aucun doute décrit une splénomégalie thrombophlébitique type ROMMELAERE. Nous verrons que dans cette affection curieuse il peut en effet exister des varices œsophagiennes sans cirrhose et sans alcoolisme

2) On peut objecter en outre, qu'il existe des hypertensions portales indubitables sans dilatation des veines œsophagiennes. DEBOVE et COURTOIS-SUFFIT signalaient déjà que la ligature ou l'oblitération des

veines spléniques ne produit pas de dilatations variqueuses ni d'hémorragies. RENDU cite un cas d'oblitération cancéreuse porte sans hémorragies ni ascite. D'autres observations analogues existent dans la littérature.

3) Enfin, même quand il existe des dilatations variqueuses on ne trouve pas toujours le pertuis qui a donné issue à l'hématémèse mortelle.

LANCEREAUX écrit en 1890 : « Je ne nie pas ces dilatations vasculaires. Je les ai même consignées dans un certain nombre de mes relations d'autopsie. Ce que je ne crois pas c'est que ce soit la rupture de ces veines qui produisent l'hémorragie. Jamais je n'ai pu voir un de ces vaisseaux béants. Je suis plutôt tenté de croire que ces hémorragies sont dues à une exhalation sanguine à travers les capillaires de la muqueuse, exhalation qui tient sans doute à une modification dans la composition du sang ».

On voit par cette discussion que le mécanisme de la production des varices œsophagiennes est loin d'être éclairci, qu'on ne peut, à coup sûr, les attribuer à une cirrhose et à l'hypertension portale qu'elle entraîne, et, que lorsqu'elles existent, ce n'est pas toujours leur rupture qui a provoqué l'hémorragie.

Au surplus, si la rupture de varices œsophagiennes semble expliquer un certain nombre d'hémorragies digestives, comment expliquer toutes les hémorragies ou l'on n'en trouve pas trace ? Et ces cas semblent les plus fréquents. EHRARDT ne les rencontre que dans un petit nombre de cas. DEBOVE et COURTOIS-SUFFIT

n'en avaient pas trouvé dans 11 cas sur 14. Dans un grand nombre d'observations (GOUGET et PIERRET, MERKLEN et ISRAËL) la recherche la plus minutieuse n'en montrait pas non plus. GILBERT, P. BLUM, DUFOURMENTEL et CHRYSIKOS ont pratiqué des examens œsophagoscopiques dans un certain nombre de cirrhoses du foie avec ascite (Soc. de Biologie, 12 déc. 1925). Ils décrivent deux aspects principaux de la muqueuse œsophagienne « une muqueuse plate, lisse, rouge violacé, avec à sa surface un lacis de petits vaisseaux disposés en réseaux denses, — 2^o une muqueuse épaissie, infiltrée sur laquelle on ne distingue pas de réseau veineux, mais on aperçoit les veines variqueuses qui forment comme des bourrelets ».

Mais là aussi les résultats des examens sont discordants puisque GUTTMAN et DEMOLE dans un travail récent notent que dans 5 cas d'hématémèses survenues chez les cirrhotiques, l'endoscopie a été pratiquée par le Docteur MOULONGUET et que dans aucun il n'a été constaté de varices œsophagiennes.

L'ensemble des statistiques démontrant à l'évidence la rareté de ces varices œsophagiennes, par quel mécanisme peut-on dans les cas où elles manquent expliquer l'hémorragie ?

Peut-on avec DEBOVE et COURTOIS-SUFFIT incriminer l'extravasation en nappe, conséquence de la stase portale « par suite de la perte de l'élasticité du foie » ?

Mais cette stase portale est absolument hypothé-

tique, à la période des cirrhoses où surviennent ces hémorragies : « On ne peut cependant pas n'être pas frappé de voir mourir d'hémorragies digestives des cirrhoses où manquaient les signes cliniques habituels d'hypertension » (MERKLEN).

On ne peut donc en définitive incriminer que la fragilité des capillaires. RENDU déjà (SM.H 17 août 1890) insistait sur la fragilité du système capillaire des cirrhotiques, et faisait remarquer que des lésions analogues à celles de la peau peuvent exister dans la muqueuse œsophagienne et gastrique.

C'est également l'opinion de N. FIESSINGER qui considère que « la cause de ces altérations de la résistance capillaire ne peut être discutable, c'est l'insuffisance hépatique ».

Or si la fragilité capillaire est évidente, l'insuffisance hépatique ne peut être soutenue GOUGET et PIERRET en s'appuyant sur quelques observations d'hématémèses survenues à la période d'état de la cirrhose et précédées de fièvre, courbature, céphalalgie, avaient émis l'opinion que dans certains cas l'insuffisance hépatique avait peut-être sa part dans la production de ces hémorragies.

Mais ils étaient loin de généraliser cette hypothèse. « Sans méconnaître disent-ils, la réalité ni même la fréquence relative des cas où une hématémèse mortelle est la première manifestation appréciable d'une cirrhose ; nous croyons qu'assez souvent au facteur mécanique vient se surajouter un facteur toxique » — et ailleurs « peut-être cette insuffisance intervient —

elle plus souvent qu'on ne l'admet en général, au moins à titre d'appoint, dans la pathogénie des hémorragies gastro-intestinales des cirrhotiques ».

D'ailleurs, les cas sur lesquels ils s'appuient concernent des hématomésos survenues à une période avancée de la cirrhose ce qui est rare. Rien ne justifie plus leur opinion quand l'hémorragie survient au cours d'une cirrhose latente, qui ne donne aucun signe de défaillance hépatique. Et comment expliquer que ce soient les cirrhoses hypertrophiques de HANOT et GILBERT, où l'insuffisance hépatique est en général modérée, qui se compliquent des hémorragies gastro-intestinales les plus fréquentes et les plus graves.

Il reste de cette discussion qu'à l'origine des hématomésos des cirrhoses, on peut incriminer à coup sûr une fragilité capillaire localisée, parfois avec dilatation variqueuse des veines ; mais qu'on ne peut retenir pour expliquer ce fait ni la stase ni l'insuffisance hépatique.

*
* * *

Que les auteurs attribuent ces hémorragies gastro-intestinales aux varices œsophagiennes rompues ou simplement à une congestion dans le domaine de la veine porte, à une altération humorale d'origine hépatique, ou à la fragilité locale des capillaires, on voit que dans tous les cas, *le mécanisme* seul de l'hémorragie est l'objet de la discussion. Mais l'organe auquel on l'attribue est, en quelque sorte, *à priori*, le foie.

C'est là ce qui fait l'obscurité du problème.

Il nous semble que l'on aurait dû se demander :

1^o Quel est l'organe responsable des hémorragies ;

2^o Par quel mécanisme.

Il faut donc reprendre la question à son origine.

1. Quel est l'organe responsable des hématomés des cirrhotiques.

Nous sommes en présence du tableau clinique suivant : Un malade vient de faire inopinément une hématomèse très abondante.

L'examen montre l'existence d'une splénomégalie, en général considérable et quand elle semble peu marquée, ceci est transitoire, la diminution du volume de la rate étant usuelle après l'hémorragie.

L'examen très poussé montre quelques troubles du côté du foie : hypertrophie etc..., parfois rien. Si l'autopsie ne montrait les lésions hépatiques, la cirrhose resterait méconnue.

Devant un pareil tableau pourquoi attribuer au foie, à peine touché, la responsabilité des accidents observés ?

Déjà LETULLE disait la « pathogénie doit rechercher ailleurs en dehors du foie » — La rate, organe le plus évidemment touché peut-elle être en cause ? — Existe-t-il une affection où coïncident identiquement splénomégalie et hémorragies gastro-intestinales.

Nous pouvons aujourd'hui répondre : oui.

Il existe un syndrome caractérisé par des hémor-

ragies inopinées, abondantes, sans prodromes, mais avec troubles digestifs plus ou moins discrets, qui s'accompagnent d'un *syndrome anémique*, et d'une *splénomégalie* : splénomégalie parfois constatée de façon tardive comme chez le malade de BALFOUR, parfois méconnue à cause de la diminution de volume de la rate qui suit l'hémorragie, parfois mal perçue parce qu'elle est postérieure.

Ce syndrome ne s'accompagne d'aucun trouble de la crase sanguine en général.

Dans un cas de CODVELLE, le temps de coagulation recherché par hasard une heure avant une hématomèse mortelle était normal.

L'évolution se fait vers la répétition des hématomèses, parfois il finit par apparaître de l'ascite et de la circulation collatérale. La terminaison est en général la mort.

De quelle origine sont ces splénopathies ?

Il peut s'agir :

1^o de rates infectieuses ou parasitaires : rates tuberculeuses (TAPIE), paludéennes (CAUCHOIS, LESNE et LAEDERICH), bilharziennes (P. E. WEIL), ces cas en particulier étant fréquents et constituant la splénomégalie égyptienne de DAY. Rates dites mycosiques enfin (WEIL, GRÉGOIRE et FLANDIN, CHEVALIER, NANTA, LUSENA, SIGNORELLO, ESCUDERO).

2^o de splénomégalies scléreuses

3^o de splénomégalies thrombo-phlébitiques (ROMMELAERE, Th. de CAUCHOIS).

On voit quelle variété étiologique peut-être à l'ori-

gine de ces splénopathies. Toutes se manifestent par des hématémèses *Par quel mécanisme ?* ici le problème reste entier.

— Pour CAUCHOIS, pour FRUGONI, il y aurait toujours *thrombose de la veine splénique*, et du tronc porte ; celle-ci entraînerait soit un simple suintement sanguin au niveau des vaisseaux, soit, dans certains cas une véritable rupture de varices œsophagiennes, (comme dans le cas de LETULLE précédemment cité).

Déjà s'impose l'identité avec les thrombophlébites relatées au cours des cirrhoses et ayant donné lieu à des hémorragies par rupture de varices. Mais il y a des cas où la thrombophlébite n'existe certainement pas, et ce seraient les plus nombreux (GRÉGOIRE et WEIL, Presse médicale 23 mars 1929), c'est également l'opinion d'APHLBOM.

On peut alors comme FIESSINGER incriminer le réseau capillaire artériel ; la poussée artérielle empêchée vers la rate à cause de la sclérose pulpaire porterait sa pression rétrograde vers les vaisseaux courts de la muqueuse gastrique.

On peut également comme RITTER, supposer que la rate déverse dans la circulation des agents capables d'altérer localement les rapports entre le sang et les parois capillaires.

« Il faut reconnaître que les explications que l'on a pu donner jusqu'ici de ces hémorragies gastro-intestinales, ne sont que des hypothèses ou des vues de l'esprit » (GRÉGOIRE et P. E. WEIL).

Quelque soit la pathogénie à laquelle on se range, un fait reste prouvé ; c'est la merveilleuse action de la splénectomie sur ces hémorragies.

Celle-ci a été bien étudiée dans les rapports au 19^e Congrès de Médecine de Paris. D'autres cas en ont été récemment encore rapportés par CHABROL, N. FIESSINGER etc... Certes, des observations ont été publiées où les hémorragies ont repris après la splénectomie. Mais elles sont en relativement petit nombre et ne doivent absolument pas empêcher de recourir à la seule intervention capable d'éviter l'évolution toujours fatale de cette affection quand elle est abandonnée à elle-même.

Le fait que la guérison soit atteinte par la splénectomie nous semble montrer à l'évidence que c'est dans la rate qu'il faut chercher la cause de ces hémorragies. Les échecs sont compréhensibles quand on pense que celle-ci ne représente qu'une partie du système reticulo-endothélial, et que son atteinte peut-être plus ou moins prédominante, que d'autre part, le développement de rates accessoires suit assez rapidement la splénectomie.

Certains auteurs ne trouvent pas que la disparition des hématémèses après la splénectomie soit un argument péremptoire en faveur de leur origine splénique (CHABROL, CHEVALLIER) ; l'action de l'opération serait alors difficilement explicable. Elle serait due à l'augmentation des hématoblastes qui suit toute splénectomie. Mais cette augmentation est transitoire et le nombre des plaquettes d'abord accru, ne

tarde pas à retomber au niveau ou au dessous de la normale, le résultat restant acquis et durable ; la guérison ne relève donc pas de ce mécanisme en toute vraisemblance.

Nous arrivons à cette conclusion que les hémorragies digestives des cirrhoses, sont par tous leurs caractères cliniques identiques aux hémorragiques des splénomégalies isolées.

Dans celles-ci ne voit-on pas d'ailleurs parfois le tableau clinique se compléter par l'apparition ultérieure des signes de la cirrhose du foie (CHABROL).

Pourquoi chercher dès lors, dans un foie, habituellement peu lésé, une explication très hypothétique à ces hémorragies.

On peut penser que la splénomégalie joue dans toutes le même rôle, quelle que soit l'origine de cette splénomégalie.

C'est arbitrairement que l'on prive ces malades du secours probablement curateur d'une intervention que la minime atteinte hépatique ne rendrait pas beaucoup plus hasardeuse.

« Pour ma part, telle est ma conviction, et je n'hésiterai pas en présence d'un cirrhotique menacé dans sa vie par des héméatemèses ou des hémorragies intestinales graves, à recourir à la splénectomie » (P. ABRAMI).

Peut-on opposer à l'intervention la possibilité du développement ultérieur de la cirrhose hépatique. CHABROL en rapporte un cas troublant (SM. H. 15 janvier 1932).

Mais la cirrhose évoluerait dans tous les cas et l'on évite au malade le danger de l'hémorragie foudroyante toujours menaçante. D'ailleurs il s'agit dans le cas présent de cirrhoses généralement hypertrophiques qui laissent des rémissions importantes, sinon des guérisons.

On peut au surplus légitimement espérer que la splénectomie aura une action favorable sur l'évolution des lésions hépatiques comme dans le syndrome de BANTI, et dans les splénomogalies bilharziennes où elle suffit à assurer la guérison bien que le foie soit essentiellement atteint.

Il semble que ce soit le cas dans une observation publiée par BRIN (d'Angers), à la société de chirurgie (26 juin 1929) et que voici, un peu résumée :

Mme 57 ans : Antécédents d'éthylisme certains ; en octobre 1927, elle eut des hématomés très abondantes qui faillirent l'emporter.

Le 10 janvier 1928 nouvelle hématomèse grave.

La malade soignée par le Pr. TURLAIS et le Docteur PRION est envoyée à ma clinique. Elle est pâle, essouffée, très anémique. Son pouls est faible à 85, mais instable.

L'examen du ventre montre un ballonnement modéré et dépressible : de suite on sent la rate qui paraît très volumineuse tant à la percussion, qu'à la palpation. On la suit au-dessous des côtes sur une longueur de 15 centimètres environ, elle est régulière et assez dure.

La pression est douloureuse.

Le foie dont on sent le bord inférieur paraît légèrement augmenté de volume.

Il existe une *ascite* qu'on croit peu importante. Le ballonnement la masque un peu.

L'examen du sang (Pr. PAPIN) donne 3.100.000 hématies et 3.100 globules blancs avec 69 poly., 25 mono., 4 à 5 grands mono et 1,5 eosinophiles. La coagulation paraît un peu lente, ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le diagnostic hésite entre une hypertrophie splénique d'origine cirrhotique (antécédents très certains d'alcoolisme) et une splénomégalie mycosique.

On remonte la malade pendant quelques jours avec du sérum glucosé sous-cutané, et on lui donne pendant 2 jours du chlorure de calcium à la dose de 4 grammes.

Le 19 janvier 28 Laparatomie sous anesthésie à l'éther.

Incision oblique de LECÈNE.

Aussitôt le ventre ouvert, on constate que la rate est très volumineuse, avec des plaques de périsplénite. Il existe une de ces plaques au niveau du pôle supérieur auquel elle forme une calotte adhérente d'autre part au diaphragme.

Dès l'incision du péritoine, il s'était écoulé du liquide ascitique beaucoup plus abondant que nous ne l'avions prévu.

D'autre part le foie apparaît tomenteux, avec des plaques de glissonite.

A ce moment, *j'eus l'impression d'une cirrhose* et le vif désir de refermer au plus vite. Toutefois, je pensais qu'une rate aussi volumineuse, même si elle n'était atteinte que consécutivement à une lésion hépatique pouvait déterminer des troubles dans l'hématopoïèse, et avoir un rôle très important dans la production des hémorragies.

Je me décidais sans grand espoir à la splénectomie. Celle-ci fut rendue assez difficile par les adhérences du pôle supérieur, mais elle se passa sans la moindre hémorragie et l'hémostase soignée du pédicule put être faite sans être troublée par un saignement de la rate elle-même.

Reconstitution de la paroi en 3 plans :

La rate pèse 625 grammes.

L'examen histologique (Pr. PAPIN) : Dans toute l'étendue des coupes, sclérose diffuse (trame fibrillaire), sclérose plus intense à la surface ou par places existent des amas de pigments sous la capsule épaissie.

Zones de congestion.

La recherche de parasites a été négative...

Au bout de 3 mois la malade était transformée.

Actuellement, 22 juin 1929, 17 mois après l'opération elle jouit d'une santé florissante, d'un appétit féroce.

Elle travaille toute la journée, sans fatigue.

L'examen du ventre ne révèle rien d'anormal, pas d'ascite.

Le foie n'est pas sensible. Le teint est rose.

Il n'y a jamais eu d'hémorragies.

L'examen du sang montre une coagulation immédiate 5.611.000 globules rouges, et 12.000 globules blancs, avec le pourcentage de 63 poly. neutrophiles, 1 éosino, 33 lympho. et 3 monocytes (Pr. PAPIN). »

Il semble bien, comme le pense l'auteur, qu'il se soit agit d'une cirrhose hypertrophique éthylique dont la splénectomie a arrêté l'évolution en même temps qu'elle mettait fin aux hémorragies.

Le seul diagnostic discutable, est le syndrome de BANTI, mais s'il y a leucopémie comme dans ce cas, la formule montre dans le BANTI une mononucléose qui n'existe pas ici.

D'autre part, l'évolution est beaucoup plus longue avant qu'apparaissent — tout au moins dans la description classique — les hémorragies et la cirrhose.

MM. CARNOT, HARVIER et CAROLI ont eu l'obligeance de nous communiquer une observation encore

plus intéressante et qui doit faire, de la part de ces auteurs l'objet d'un prochain travail.

Il s'agit d'un homme de 35 ans employé à la C^{ie} des Chemins de fer du Nord et suivi au service médical Central de cette compagnie depuis six ans environ.

Il a été hospitalisé pour la première fois à cette époque dans le service du Pr. CARNOT.

Les examens montrent un malade pâle avec un embonpoint encore normal, mais atteint d'une énorme cirrhose du foie. La glande est dure, le bord inférieur descend jusqu'à l'ombilic ; la surface est soulevée par de volumineuses bosselures séparées par des sillons : la rate est très augmentée de volume.

L'impression est celle d'un foie scléro-gommeux syphilitique atteignant des proportions considérables, cependant les antécédents et les réactions sérologiques sont négatifs.

On entreprend, pendant plusieurs années, un traitement spécifique qui reste sans effets.

Ce malade est revu tous les ans à plusieurs reprises au service central de la Compagnie par les Docteurs BERGERET et CAROLI. Chaque fois on constate une aggravation de l'état général et une accentuation des signes locaux.

Le foie et la rate sont de plus en plus hypertrophiés. Enfin le malade finit par présenter à plusieurs reprises des *Hématémèses* importantes.

En mai 1930 il est amené saigné à blanc dans le service du Dr HARVIER à Beaujon.

Il a eu plusieurs syncopes. Foie et rate sont volumineux : une ascite importante remplit maintenant le ventre.

On pratique une transfusion de plus d'un litre pour rétablir l'état général.

Devant la gravité de l'état, l'inefficacité des traitements antérieurs, l'absence de signes graves d'insuffisance hépa-

tique, HARVIER, BERGERET et CAROLI décident de tenter la splénectomie.

Contrairement à l'attente l'intervention (Dr BERGERET) paraît aisée. Suites opératoires normales sans fièvre. Notons une épistaxis trois jours après l'intervention.

Cette opération est le point de départ d'une véritable résurrection.

Non seulement les *hématémèses* ne se sont plus jamais reproduites mais l'état général est transformé.

Le malade engraisse de 20 kilogrammes. Les forces reviennent et actuellement il a repris un travail à la Compagnie, chose impossible depuis 6 ans.

L'amélioration locale a marché parallèlement.

L'ascite a définitivement disparu, et les auteurs ont été davantage surpris encore par la réduction de moitié de l'hépatomégalie.

Actuellement ils notent que si le foie paraît descendre jusqu'à l'ombilic, c'est surtout le fait d'une ptose importante dans un ventre qui a été distendu par l'ascite. Cependant il reste dur et fortement bosselé.

La plus remarquable de cette amélioration est qu'elle a été non seulement progressive, continue, mais encore durable puisque actuellement, 3 ans bientôt après l'intervention cet homme donne l'impression d'un individu en parfaite santé.

Anatomie pathologique. — Lors de l'intervention une biopsie du foie avait été pratiquée montrant une sclérose végétante des espaces portes d'une richesse inusitée en éléments cellulaires.

Rate inflammatoire banale.

Ainsi, voici une deuxième observation plus impressionnante encore peut-être que la précédente; là encore il s'agit d'une cirrhose hypertrophique avec

sphénomégalie et hématoméses mettant la vie du malade en danger.

Or la splénectomie arrête définitivement ces hémorragies, et résultat inespéré, non seulement elle interrompt la marche progressive de la cirrhose, mais elle en fait même regresser sérieusement les principales manifestations.

Est-ce à dire que dans tous les cas on puisse espérer un résultat aussi heureux sur l'évolution des lésions hépatiques ; il serait téméraire de l'affirmer.

Qu'il nous suffise pour l'instant, d'avoir confirmé par ces exemples la possibilité de mettre fin aux hémorragies digestives des cirrhoses, au même titre qu'à celles des splénopathies isolées, par la splénectomie, ce qui en montre bien l'origine commune dans un trouble du fonctionnement de la rate.

2. Par quel mécanisme se produisent les hémorragies gastro-intestinales des cirrhotiques.

Nous restons ici dans la pure hypothèse. Nous avons vu de quelles manières diverses on avait tenté d'expliquer les hémorragies des splénopathies isolées. On peut les reprendre en ce qui concerne les splénomégalias des cirrhoses.

Il est certain que parfois, il existe des thrombophlébites de la veine splénique et du tronc porte pouvant être à l'origine soit de véritables varices œsophagiennes susceptibles de se rompre, soit d'une

extravasation en nappe au niveau des vaisseaux gastriques.

Mais si ce mécanisme est rare dans les spléno-pathies hémorragipares (GRÉGOIRE et WEIL), il ne l'est pas moins dans les splénomégalies cirrhotiques.

Les troubles circulatoires locaux dus à la sclérose pulpaire de la rate sont certainement plus souvent en cause, quelque soit la façon dont on les interprète.

Enfin, on peut aussi supposer (RITTER) que la rate déverse dans la circulation des agents altérant localement les parois des capillaires.

Ces deux dernières explications semblent assez satisfaisantes, elles permettent de comprendre ces hémorragies locales survenant en dehors de tout syndrome hémorragipare tant clinique qu'hématologique.

Quoiqu'il en soit, le mécanisme reste contingent.

Le fait important est de reconnaître que c'est la rate et non le foie, qu'il faut incriminer à l'origine de ces hémorragies — puisqu'il peut en découler une thérapeutique active.

En résumé, aucune des explications fournies jusqu'à présent pour expliquer les grandes gastrorragies observées au début des cirrhoses n'était exempte de reproches.

La raison est que l'on n'en mettait pas même en discussion l'origine hépatique.

Les varices œsophagiennes sont très inconstantes, leur rupture ne se retrouve que dans un très petit nombre d'hémorragies.

L'hypertension portale ensuite incriminée, n'existe généralement pas à la période où surviennent ces hématomèses. Il faudrait imaginer une hypertension localisée, isolée, ce qui est bien hypothétique.

Quant à *l'insuffisance hépatique*, ce n'est pas elle non plus qui peut être la cause de ces hémorragies qui surviennent au début des cirrhoses et dans les formes hypertrophiques où elle reste modérée.

Ces gastrorragies sont cliniquement identiques à celles observées au cours des splénopathies hémorragipares : hémorragies de mécanisme mystérieux, mais qui disparaissent le plus généralement après splénectomie, ce qui semble en confirmer l'origine splénique ; comme elles, elles doivent guérir par la splénectomie, et nous en rapportons deux observations typiques. Mais la décision de la splénectomie restera évidemment toujours plus délicate à prendre devant un malade dont on ignore l'étendue de l'atteinte hépatique.

DEUXIÈME PARTIE

LE PURPURA DES HÉPATIQUES. ÉTUDE CLINIQUE

En dehors des grandes hémorragies digestives, généralement isolées, du début des cirrhoses, il existe tout un ensemble hémorragipare, constitué par des hémorragies capillaires cutanéomuqueuses, et qui apparaît avec une grande fréquence à la période d'état.

Cette tendance aux hémorragies des cirrhotiques est de connaissance très ancienne, et a toujours été rattachée à l'insuffisance hépatique : ce sont surtout les travaux modernes, en premier lieu ceux de P. E. WEIL, BOCAGE et ISCH-WALL, et de FIESSINGER et DIACONESCU qui se sont attachés à préciser la nature de ces hémorragies, leurs modalités et leur valeur quant à l'appréciation du degré de l'insuffisance hépatique des malades.

Cliniquement le purpura des hépatiques est très fréquent ; rappelons que dans la statistique de ROCH et WOHLERS portant sur 431 cas de cirrhoses traités

et décédés dans les services de médecine de Genève de 1900 à 1930, la grande diathèse hémorragique, avec purpura est notée dans 4,3 % des cas, les hémorragies diverses dans 38 % des cas.

Ces manifestations hémorragiques surviennent dans toutes les sortes de cirrhoses.

Elles consistent en épistaxis, gingivorragies dont on sait qu'elles sont d'observations courantes dans les cirrhoses, parfois manifestations uniques, beaucoup plus souvent répétées, mais peu abondantes.

L'apoplexie laryngée (DEBOVE) est très rare : Les hémorragies digestives, gastriques, intestinales, peuvent survenir au cours de ce tableau.

Signalons enfin la possibilité de ménorragies et même de métrorragies, d'hématuries très rares.

L'hématome du grand droit (POULAIN et DEVE) est de même un accident exceptionnel et tardif.

Le purpura se manifeste sous forme d'ecchymoses faciles, de petechies siégeant surtout aux parties déclives.

Parfois, c'est un simple petit piqueté hémorragique ne s'effaçant pas à la pression, parfois de grandes plaques purpuriques des jambes ou des chevilles coexistant avec l'œdème.

Il faut en rapprocher les varicosités du visage, les noevi vasculaires, toutes les petites altérations des capillaires sur lesquelles ont insisté HANOT et GILBERT, BOUCHARD, GILBERT et HERSCHER et plus récemment N. FIESSINGER.

On se contentait autrefois de noter tous ces signes

rattachés à l'insuffisance hépatique et par analogie quand on les rencontrait au cours de maladies infectieuses ou d'intoxications, on incriminait l'atteinte du foie dont elles étaient considérées comme le signe le plus précieux.

On connaissait de longue date le rôle du foie dans la coagulation du sang, et les travaux de DOYON, de NOLF étaient venus le confirmer.

C'est cependant à la lueur des travaux récents qu'on a exploré systématiquement les différentes fonctions sanguines des hépatiques.

P. E. WEIL, BOCAGE et ISCH WALL précisent en 1922 les résultats de leurs recherches chez plus de 100 hépatiques, et décrivent le syndrome de l'insuffisance hémocrasique du foie.

Il comporte :

1^o *Irrétractilité du caillot* : la diminution de la rétractilité du caillot, parfois l'absence de retraction après 24 heures sont à peu près constantes, il n'y a pas d'exsudation du sérum.

2^e *Emiettement du caillot* : la partie inférieure du caillot est dissociée au bout de 24 heures ; quand on agite le tube il se détache des globules rouges des bords du caillot. témoignage de sa *fragilité*.

3^o *Redissolution du caillot* : Le caillot conservé sous huile de paraffine se redissout en grande partie au bout de 24 à 48 heures, alors que chez l'homme normal il n'y a pratiquement pas de dissolution avant 4 à 5 jours.

Tous ces signes témoignant de la mauvaise qualité

du caillot ont conduit P. E. WEIL à rechercher l'état des *hématoblastes* et il en a constaté la *diminution* souvent *importante*, même en dehors de toute hémorragie.

Ceci concorde avec les recherches anatomiques de J. ROSSIER qui trouve récemment que 90 % des cas de cirrhoses présentent des lésions médullaires, caractérisées essentiellement par :

1^o une érythropoïèse active

2^o une grande diminution des mégacaryocytes.

Quant au *retard de la coagulation* il est rarement observé, la coagulation se faisant alors sur le type plasmatique, et il s'agissait toujours d'un syndrome hémophilique du sang sans traduction clinique et insoupçonné.

Tous ces stigmates sont ceux que l'on rencontre chez les *hémogéniques* ; cliniquement ils s'extériorisent par la prolongation du temps de saignement.

Mais l'épreuve de DUKE fournit des résultats variables chez les hépatiques, comme chez les hémogéniques quand on la pratique à différentes reprises.

Il faut donc se garder de conclure sur un seul examen que le temps de saignement est normal.

Des examens répétés montreront dans un grand nombre de cas même en l'absence d'hémorragies, des temps de saignement exagérés et arythmiques ; ces résultats sont presque constants dans les ictères, les foies cardiaques ou congestifs.

Dans les cirrhoses, dans la moitié des cas les temps de saignement paraissent normaux ou sub-

normaux, mais on observe des poussées pendant lesquelles ils augmentent brusquement.

N. FIESSINGER partage l'avis de P. E. WEIL quant à l'absence de prolongation du temps de coagulation. Mais il souligne l'inconstance de l'augmentation du temps de saignement et même du *signe du lacet*.

Il insiste avec DIACONESCU sur la fragilité des capillaires dont témoignent varicosités, taches rubis ; c'est dans la résistance diminuée du capillaire sanguin que réside pour lui la cause des hémorragies des hépatiques.

En résumé, pour tous les auteurs, c'est une action complexe endothélio-plasmatique qu'il faut rechercher à l'origine du purpura des hépatiques ; le temps de saignement, le signe du lacet, les varicosités capillaires, permettent d'en apprécier les éléments.

Ces résultats sont assez surprenants et MM. P. E. WEIL, BOCAGE et ISCH-WALL, l'avaient remarqué ; alors qu'expérimentalement les grandes intoxications lésant le foie chez l'animal, provoquent un grand retard de la coagulation, chez les hépatiques, c'est le trouble le plus rarement observé et l'on est en présence de modifications de type hémogénique.

A propos d'une communication de M. ABRAMI, M. AUBERTIN exposait récemment que pour lui, contrairement à l'opinion de P. E. WEIL, l'hémophilie est plus fréquente chez les hépatiques que l'hémogénie ; cette discordance de vue s'expliquerait par le fait qu'il n'a examiné que des hépatiques qui

saignaient, alors que P. E. WEIL examinait des hépatiques en bloc.

Sur 10 observations personnelles de syndromes hémorragipares chez des hépatiques il trouve :

Retard de la coagulation : 9 fois sur 10.

Temps de saignement prolongé : 2 fois sur 10

Signe du lacet : 4 fois sur 10.

En y joignant des observations antérieures, il trouve sur un total de 26 malades :

— dans 27 % des cas, syndrome hémophilique avec retard de la coagulation, très net : ces cas sont les plus graves.

— dans 16 % des cas, syndrome hémophilique incomplet avec temps de saignement normal.

— dans 31 % des cas, le syndrome hémogénique est net ou prédominant, cas beaucoup plus favorables.

Plus rarement syndrome mixte.

— dans 23 % des cas, il existe seulement des stigmates de fragilité capillaire.

Il conclut que dans le grand syndrome hémorragique des hépatiques, le syndrome hémophilique est peut-être plus fréquent que le syndrome hémogénique, ce qui serait en concordance avec les données de la physiologie.

Nous pensons que si les avis diffèrent ainsi sur l'importance des troubles de la coagulation présentés par les cirrhotiques, c'est que la méthode la plus usuelle pour mesurer la vitesse de coagulation, présente de grandes imperfections comme l'avait noté Marcel BLOCH et antérieurement Et. BRISSAUD.

Quel est le procédé habituellement utilisé ? C'est celui de l'éprouvette. Le sang prélevé par ponction veineuse est recueilli directement dans un tube à hémolyse préalablement porté au rouge sombre pour détruire tous les corps étrangers.

On maintient le tube à 33-37, et on observe soigneusement le début de la prise.

Or par cet examen direct, *in vitro*, M. BLOCH notait que des sujets normaux ont des temps de coagulation de 17-20 et même 30 minutes, que dans les maladies à hypérinose comme le rhumatisme articulaire aigu, la pneumonie, le sang est long à coaguler, fait vraiment paradoxal.

Il concluait qu'il n'y a aucun rapport entre coagulabilité et vitesse de coagulation.

D'ailleurs l'imprécision du mode de recherche est flagrante, les résultats variant pour un même sang avec le calibre des tubes ou à 2 examens successifs.

C'est cependant à l'étude de la vitesse de la coagulation que se bornent tous les travaux publiés ; en fait, il y a sans doute un intérêt médiocre d'interroger plus intimement le phénomène de la coagulation, les troubles ainsi décelés sont trop minimes pour influencer considérablement sur les hémorragies éventuelles.

Par son épreuve très sensible de la recalcification du sang citraté, M. BLOCH trouve des hypocoagulabilités chez des malades dont la vitesse de coagulation est dans les limites de la normale, c'est le cas des

hépatiques en particulier et de certains purpuras simples.

Or il n'observe aucun parallélisme entre les stigmates ainsi mis en évidence et la production d'hémorragies. Ces réserves faites, nous croyons intéressant pour terminer de rapporter les résultats de nos recherches au point de vue hématologique dans un certain nombre de cirrhoses.

Nous avons exploré le temps de saignement, recherché aux deux oreilles ; la vitesse de coagulation par le procédé déjà indiqué de l'éprouvette et le signe du lacet.

Nous classons les malades en 2 groupes :

— ceux ayant présenté à un moment quelconque de l'évolution des hémorragies.

— et ceux n'ayant jamais saigné.

I. — CIRRHOSE AYANT PRÉSENTÉ DES HÉMORRAGIES

1) B. MARIE, Salle Beau n° 8, entrée le 11 décembre 31.

Cirrhose hypertrophique (foie mesurant 19 centimètres sur la ligne mammelonnaire), très grosse rate, sans ascite, sans circulation collatérale, poussées de subictère à plusieurs reprises, syndrome sanguin caractérisé par des épistaxis (une épistaxis importante lors de l'entrée), et une tendance marquée aux ecchymoses.

Temps de saignement : 8'5 à l'oreille droite ; 9'5 à l'oreille gauche.

Temps de coagulation : 15'.

Caillot irrtractile : coagulation plasmatique.

Signe du lacet ++ — Plaquettes = 95.000.

Hématies = 3.260.000.

Le temps de saignement se montrera variable à différents examens, passant de 9'5 à 4' pour remonter à 7' le 2 janvier, modifications sans rapports apparents avec l'insuffisance hépatique, le subictère existant lors de l'entrée ayant à ce moment disparu.

Conclusion : Syndrome homogéno-hémophilique.

2) Br., 31 ans. Beau annexe n° 7, entrée le 21 décembre 1931.

Cirrhose hypertrophique avec ascite et splénomégalie à une période avancée de son évolution (dècès le 10 janvier suivant) hémorragies gingivales fréquentes.

Temps de saignement 9' 1/2.

Temps de coagulation 14'.

Signe du lacet = négatif.

Fibrine du sang = 2 gr. 05 ‰.

Conclusion : Association des stigmates de l'hémogénie et d'une légère hémophilie, avec abaissement du taux de la fibrine, sans signe du lacet.

3) W., 59 ans, salle Beau n° 20, entrée le 28 septembre 31.

Syndrome ictéro ascitique d'apparition récente : foie et rate un peu augmentés de volume. Ecchymoses, pas d'hémorragies.

Signe du lacet = douteux.

Temps de saignement 6'1/2.

Temps de coagulation 11'.

Mort brusque le 4 octobre au cours d'une *hématémèse* de sang noir.

L'autopsie montre un foie cirrhotique et un *ulcère perforé*, de la deuxième portion du duodénum, sans induration, sans adhérence.

Les signes de la perforation étaient restés insidieux et seule l'*hématémèse* aurait pu attirer l'attention vers le tube

digestif si elle n'était un symptôme banal au cours de la cirrhose .

Ce cas est à rapprocher des syndromes abdominaux douloureux au cours des purpura aigus où la perforation duodénale a parfois été observée.

En résumé : cirrhose avec légère hémogénie.

4) T., 51 ans, entrée le 22 mars 1932, salle Beau n° 32.

Cirrhose hypertrophique avec ascite, rate non augmentée de volume *plusieurs épistaxis*, quelques taches purpuriques.

Temps de saignement : 6'5 à l'oreille gauche ; 5'5 à l'oreille droite.

Temps de coagulation 7'.

Caillot normal..

Signe du lacet négatif.

Donc légère hémogénie.

5) G., entrée le 28 janvier 1932 salle Vulpian n° 9.

Cirrhose avec ascite, nombreuses hémorragies (hémoptysies il y a 18 mois), épistaxis fréquentes et abondantes, gingivorragies, purpura.

Temps de saignement 3'30, à un autre examen 4'.

Temps de coagulation 7'.

Signe du lacet fortement positif.

Cirrhose très hémorragique où le seul signe net est le signe du lacet, Saignement et coagulation sensiblement normaux.

6) B., 54 ans. entré le 1^{er} mars 1932, Salle Vulpian, n° 10.

Cirrhose hypertrophique avec ascite et splénomégalie, œdèmes des membres inférieurs, d'apparition récente. Epistaxis et gingivorragies fréquentes.

Signe du lacet +

Temps de saignement 7'30. Temps de coagulation 13'.
Syndrome léger hémogéno-hémophilique.

7) S., 46 ans, salle Vulpian, n° 28, entrée 30 avril 32.
Cirrhose hypertrophique, splénomégalique, sans ascite.
Vue au début de son évolution : le malade vient de présenter plusieurs petites hématomèses de sang noir. Taches rubis, varicosité des pommettes.

Temps de saignement 3'30.

Temps de coagulation 4'.

Signe du lacet O—

Donc aucun stigmaté sanguin.

8) L., 32 ans, 24 avril 32, salle Vulpian, n° 28.
Cirrhose atrophique avec ascite, splénomégalie plusieurs épistaxis et le 8 mai et le 12 mai deux hématomèses de sang noir assez abondantes.

Temps de saignement 6'.

Temps de coagulation 8'.

Signe du lacet négatif.

Hémogénie.

9) Mme D., 41 ans (service Laignel Lavastine).
Cirrhose hypertrophique avec grosse splénomégalie.
Ascite légère, pas de circulation collatérale, pas d'œdème, pas d'hémorroïdes, plusieurs poussées de subictère.

Epistaxis répétées et abondantes, vomissements dans lesquels quelques caillots de sang. *Ecchymoses* faciles.

Temps de saignement 5'.

Temps de coagulation 6'.

Signe du lacet très faible.

(Malade au repos depuis 15 jours et en période semble-t-il non évolutive).

Légère hémogénie.

10) R. Marie, 52 ans (service Bezançon).

Cirrhose hypertrophique avec ascite, circulation collatérale, splénomégalie.

Hémorragies fréquentes (épistaxis, gingivorragies).

Temps de saignement 3'30.

Temps de coagulation 10'.

Signe du lacet négatif.

Fibrine du sang 2 gr. 80.

Donc aucun stigmate sanguin.

11) M^{me} G., 49 ans, n° 10, salle Hanot (service du P^r BEZANÇON).

Hépatite *hypertrophique* d'origine éthylique avec subictère. Actuellement pas d'ictère, pas d'ascite, pas de circulation collatérale. Gros foie avec lobe gauche très volumineux et douloureux, *grosse rate* percutable et facilement palpable.

Hémorragies fréquentes depuis 2 mois, *épistaxis*, *gingivorragies*, *mélena* une fois.

Temps de saignement 7'5.

Temps de coagulation 20', coagulation plasmatique.

Signe du lacet positif.

Fibrine 5 gr. 60.

Alb. totales 96.20.

Sérine 43.81.

Globuline 52.40.

Urée 0,30.

Azote non protéique 0,24.

Azote résiduel 0,11.

Donc hémogéno-hémophilie avec syndrome hémophilique assez accentué, cette hémophilie relative (temps de coagulation 20') coïncide, fait très intéressant, avec un chiffre élevé de fibrine 5 gr. 60.

12) M. A., 63 ans, Hôpital de la Pitié, service LAIGNEL-LAVASTINE, décembre 32.

Cirrhose hypertrophique avec splénomégalie.

Ascite apparue au mois d'août dernier, n'a pas reparu après la deuxième ponction.

Trois hématémèses abondantes depuis 1 an ayant précédé l'apparition de l'ascite, pas d'épistaxis ni d'autres hémorragies, pas de purpura.

Temps de saignement 3' à gauche.

Temps de saignement 3' 1/2 à droite.

Temps de coagulation 9' (sédimentation).

Signe du lacet ? très léger.

Donc pas de stigmates sanguins : mais les hémorragies de ce malade correspondent plutôt au type : hémorragies digestives isolées qui s'accompagnent rarement de troubles de la crase sanguine.

13) Mme M., 52 ans, salle Oettinger. n° 6.

Cirrhose hypertrophique. Splénomégalie légère.

Pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

Polynévrite des membres inférieurs, éthylisme, pas d'insuffisance hépatique, pas d'ictère, etc. : sérine 35,2 ; globuline 36,8.

Syndrome sanguin : gingivorragie fréquentes, épistaxis à plusieurs reprises la nuit.

T. S. = 4' 1/2.

T. C. = 8.

Lacet : positif.

— Hémogénie.

14) M. D., salle Brissaud, n° 8. Service du Professeur BEZANÇON.

Cirrhose hypertrophique, splénomégalie, ascite, circulation collatérale, œdème des jambes.

Signes d'insuffisance hépatique, subictère, sels biliaires et urobiline dans les urines.

14 jours plus tard le malade mourra d'ictère grave.

A eu de petites *épistaxis*.

T. S. = 4' 1/2.

T. C. = 11'.

Lacet : négatif.

Fibrine 4 gr. 50.

Cette observation est particulièrement intéressante : le seul stigmate sanguin est une *hémogénie légère*.

En pleine insuffisance hépatique, 15 jours avant la mort, le chiffre de fibrine est normal et la coagulation non modifiée.

15) E., salle Dieulafoy, n° 5 (Service P^r BEZANÇON).

Cirrhose atrophique, splénomégalie, ascite, quelques *pétéchies*, *épistaxis* insignifiantes.

T. S. = 2'30.

T. C. = 15'30.

Lacet ? douteux.

C'est un syndrome *hémophilique* assez pur et accentué chez une cirrhotique qui n'a pratiquement jamais saigné.

16) M., 33 ans, salle Delpech, n° 12.

Cirrhose hypertrophique, splénomégalie, un peu d'ascite, œdème des membres inférieurs, subictère.

Polynévrite des membres inférieurs.

C'est en résumé une cirrhose hypertrophique, avec imprégnation éthylique marquée, à la phase préascitique.

Il y a eu quelques *épistaxis* —

Temps de saignements = 5'.

Temps de coagulation = 9'.

Caillot rétractile.

Signe du lacet négatif.

— Hémogénie.

II. — CIRRHOSE N'AYANT JAMAIS SAIGNÉ

1) Lech., 57 ans, salle Beau, n° 19, Entrée le 24 janvier 31.

Cirrhose hypertrophique avec splénomégalie, pas d'ascite, légère circulation collatérale, subictère, œdème des membres inférieurs avec *purpura*, vastes placards hémorragiques recouvrant les membres inférieurs et apparus récemment.

Temps de saignement le 29 janvier 5' oreille droite ; le 30 janvier 4' oreille droite ; le 3 février 6' oreille droite.

Temps de coagulation 6'.

Caillot rétractile.

Fibrine 2 gr. 52.

Signe du lacet +++

Sérine 32 %.

Globuline 47 %.

En résumé, début de cirrhose avec syndrome purpurique signe du lacet, absence des autres stigmates de l'hémogénie ou de l'hémophilie malgré l'abaissement de la fibrine.

2) B., 64 ans, entrée le 23 janvier 32, salle Beau, n° 3.

Cirrhose calculeuse, avec gros foie, grosse rate, pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

Plusieurs poussées d'ictère avec fièvre, jamais d'hémorragies.

Temps de saignement 4'30 à droite, 7' à gauche.

Temps de coagulation 16' à un premier examen, 20' à un second examen.

Caillot se rétracte normalement.

Pas de signe du lacet.

Donc cirrhose calculeuse, sans syndrome hémorragique, où le seul signe sanguin est un retard important de la coagulation.

3) G., 41 ans, 20 novembre 31, salle Beau, n° 3.

Cirrhose hypertrophique, avec splénomégalie, sans ascite, polynévrite avec syndrome de KORSAKOFF, pas d'hémorragies (épistaxis insignifiantes).

Temps de saignement 7'30 à droite, 5'30 à gauche, le 20 mai 31.

Temps de coagulation 10'.

Signe du *lacet négatif*.

Légère hémogénie.

Revient le 22-11-32 à ce moment :

Temps de saignement 5', 4'5.

Temps de coagulation 1^{re} fois 16', 2^e fois 15' 1/2, 3^e fois 20'.

4) Mme T., 69 ans (service LAIGNEL-LAVASTINE).

Cirrhose atrophique, splénomégalie, ascite et œdèmes considérables depuis 4 mois.

Pas d'hémorragies, ecchymoses multiples, c'est la période avancée d'une cirrhose grave.

Signe du lacet +

Temps de coagulation 6'.

Temps de saignements O. D. 5' ; O. G. 6' à 7'.

Légère hémogénie.

5) Mme C., salle Beau, n° 37, 43 ans.

Cirrhose hypertrophique, splénomégalie, sans ascite, sans hémorragies.

Temps de saignement 5'.

Temps de coagulation 10'.

Signe du lacet = 0.

Légère hémogénie.

6) Mme G., salle Beau, 34 ans.

Cirrhose hypertrophique, splénomégalique, sans ascite, sans circulation collatérale, chez une *bacillaire*. Subictère.

Pas d'hémorragies, mais existence à plusieurs reprises et lors de l'examen de la malade d'un purpura discret.

Temps de saignement 3'.

Temps de coagulation 10'.

Signe du lacet négatif.

Pas de stigmates sanguins.

7) M., 39 ans, salle Vulpian.

Cirrhose pigmentaire, avec très gros foie, splénomégalie; œdème des membres inférieurs, mais ni ascite, ni circulation collatérale, pas de glycosurie.

N'a jamais saigné.

Temps de saignement 3'.

Temps de coagulation 4'.

Signe du lacet négatif.

Considérons ces résultats dans leur ensemble ;

Dans 7 cas de cirrhose n'ayant jamais saigné nous trouvons :

— Absence de tout stigmate sanguin : 2 fois

— le signe du lacet 2 fois sur 7

le retard du temps de saignement 3 fois sur 7 ; un syndrome hémogéno-hémophilique 1 fois. Dans ce dernier cas l'hémophilie est importante (temps de coagulation 20') et pourtant le malade n'a jamais saigné.

Dans 15 cas de cirrhoses ayant présenté à une période quelconque de leur évolution des hémorragies nous trouvons :

2 fois absence totale de stigmates sanguins

7 fois hémogénie

1 fois hémophilie pure.

4 fois hémophilo-hémogénie

5 fois le signe du lacet.

La forme la plus hémorragique comportait le signe du lacet isolé, mais très fortement positif.

Par contre les formes où il existait un retard du temps de coagulation n'ont pas semblé plus particulièrement hémorragique (obs. 15 par exemple).

Quant à la fibrine, elle est généralement diminuée. Mais on voit des taux assez bas 2 gr, 52 2 gr, 80 n'entraîner aucun retard de la coagulation, alors qu'un temps de coagulation de 20 minutes est trouvé chez un malade qui à 5 gr,60 de fibrine ? En pleine insuffisance hépatique elle reste par ailleurs (obs. 14) à 4 gr,50. Ceci confirme la difficulté d'établir un lien étroit entre la rapidité de la coagulation, le taux de la fibrine, et le degré de l'insuffisance hépatique

Quoiqu'il en soit, il paraît certain, comme l'indiquait M. AUBERTIN, qu'un léger retard de la coagulation soit assez fréquent chez les hépatiques Mais ce n'est pas le trouble le plus souvent rencontré, et il est exceptionnellement isolé. Enfin on ne le voit pas plus particulièrement chez les malades qui saignent.

Le stigmate le plus fréquent est sans aucun doute

une légère prolongation du temps de saignement et avec lui le signe du lacet.

Il faut noter la variabilité extrême de tous ces troubles dyscrasiques aux différents examens. Il faut pratiquer plusieurs fois les mêmes recherches chez les cirrhotiques pour les rencontrer, ils n'apparaissent parfois que par poussées.

D'une année à l'autre, les altérations sanguines d'une de nos malades se sont totalement modifiées. Tout ceci n'est pas pour nous surprendre, et est identique à ce qui s'observe chez les hémogéniques comme nous le verrons.

Ainsi le purpura des hépatiques s'accompagne par ordre de fréquence des stigmates sanguins suivants :

Allongement du temps de saignement.

Signe du lacet.

Retard de la coagulation.

Ces symptômes sont isolés ou plus ou moins associés : on peut les retrouver chez des hépatiques qui saignent.

Ils existent dans un certain nombre d'observations où aucune hémorragie n'est notée.

Enfin des malades qui saignent peuvent ne présenter aucun de ces stigmates.

Mais, en général, les recherches répétées finiront par mettre en évidence l'allongement du temps de saignement.

Avant de terminer nous ferons une dernière remarque : C'est qu'il n'y a aucun parallélisme entre la

gravité de la cirrhose, l'importance de l'insuffisance hépatique, et l'apparition d'un purpura hémorragique. Celui-ci se voit dans des formes hypertrophiques, au début de l'affection tout aussi bien qu'à la période avancée d'une cirrhose de Laënnec. D'autre part, des malades examinés dans les jours qui précédaient la mort, au moment de l'insuffisance hépatique totale de la fin des cirrhoses ne présentaient aucun accident hémorragique.

Ce fait est difficilement explicable si l'on admet l'origine uniquement hépatique de ces accidents hémorragiques.

PATHOGÉNIE DU PURPURA DES HÉPATIQUES. ARGUMENTS CLINIQUES

Nous sommes arrivés à cette conclusion, qu'il existe tout un ensemble hémorragique de grande fréquence au cours des cirrhoses, caractérisé par de petites hémorragies muqueuses et du purpura, et qui semble bien relever de la fragilité des capillaires, et d'une dyscrasie sanguine ; ensemble qui se rencontre chez des sujets présentant d'une façon variable, inconstante et plus ou moins accentuée, les stigmates de l'hémogénie : temps de saignement allongé, signe du lacet, caillot de mauvaise qualité et irrétractile, auxquels peuvent s'associer de légers retards de la coagulation.

L'origine n'en a jamais été mise en doute jusqu'ici ; il traduit une insuffisance hépatique dont il serait même un excellent témoin. Le fait que le parallélisme soit loin d'être absolu, entre l'intensité de ce syndrome hémocrasique du foie, et les autres troubles relevant de l'insuffisance hépatique ne peut être valablement objecté puisque l'on connaît les insuffisances dissociées du foie.

Evidemment trouver à la base du syndrome hémocrasique du foie les altérations sanguines de l'hémogénie pouvait surprendre ; P. E. WEIL et ses collaborateurs le soulignaient.

Mais l'idée est à ce point admise et depuis si longtemps, que l'insuffisance hépatique s'accompagne d'hémorragies qu'on n'en a pas même mis en doute l'origine.

Quels sont les faits sur lesquels on s'appuie pour affirmer l'origine hépatique de ces hémorragies ?

Ils sont de deux ordres : cliniques et expérimentaux.

Faits cliniques : la fréquence des hémorragies de toutes importances au cours des différentes maladies lésant le foie, en indique pour tous les auteurs l'origine. On les rencontre non seulement au cours des cirrhoses et des hépatites aiguës infectieuses ou toxiques, mais dans les formes graves des maladies infectieuses.

Le pronostic de ces affections est au foie a-t-on coutume de dire, et l'existence de manifestations hémorragiques est considérée comme l'indication la plus sûre d'une atteinte hépatique grave.

Faits expérimentaux. — Ce sont surtout les travaux de DOYON et de NOLF, qui ont cherché à préciser le rôle du foie dans les hémorragies. Deux procédés ont été employés.

L'hépatectomie et la destruction du foie par un

poison, en l'occurrence le phosphore ou le chloroforme.

Le fait que par l'hépatectomie on provoque la disparition du fibrinogène du sang, et l'incoagulabilité sanguine, que par intoxication phosphorée on obtienne la même baisse du fibrinogène avec incoagulabilité, et au surplus tendance manifeste aux hémorragies, semble donner la confirmation expérimentale aux données de la clinique.

CRITIQUE DES FAITS CLINIQUES. — En clinique disent tous les auteurs, la tendance aux hémorragies présentée par les malades atteints de certaines affections du foie, est de connaissance très ancienne.

On peut invoquer HIPPOCRATE et GALIEN, les travaux de MONNERET, GUBLER, MURCHINSON, ceux de la plupart des hépatologistes modernes.

On note en effet des hémorragies dans des maladies réputées pour frapper exclusivement le foie, ictère grave, cirrheses.

2^o Dans des intoxications ou infections générales, affectant le foie : spirochétose, fièvre jaune, rougeole (HUTINEL), variole, scarlatine, typhoïde, syphilis, diphtérie (COURMONT, DOYON, PAVIOT).

Or il n'y a pas de maladies frappant exclusivement le foie. L'ictère grave est la traduction d'une infection ou d'une intoxication générale dans laquelle le foie est gravement lésé, mais tout autant que lui le rein, et la rate dont l'atteinte constante se traduit

par l'augmentation de volume et par des témoignages nécropsiques.

On peut leur attribuer tout aussi bien qu'au foie l'origine des hémorragies.

La cirrhose est une maladie générale qui frappe rate, foie, pancréas, capsules surrénales, endothéliums, vasculaires, elle n'est pas un argument valable.

Quant aux affections générales, hémorragipares, elles frappent le foie certes, et cette atteinte est sans doute nécessaire à la production des hémorragies dont le mécanisme est très complexe.

Mais son rôle est-il prédominant ? voire unique comme on le prétend ?

Un autre organe est frappé parallèlement à lui avec la même fréquence, et une intensité plus grande peut-être et c'est la rate.

Elle est toujours lésée dans la spirochétose, dans la fièvre jaune, dans la syphilis et cette atteinte est si commune que la splénomégalie est un symptôme même de ces affections.

Nous avons eu cet hiver l'occasion de voir 2 rougeoles présentant une éruption purpurique chez des enfants, dans les deux cas on retrouvait une splénomégalie importante, rate facilement palpable ; or c'est un symptôme inhabituel dans les rougeoles banales.

Nous venons d'observer une diphtérie oculaire, chez un enfant de 3 ans, d'allure grave d'emblée et rapidement mortelle, des epistaxis, des gingivorra-

gies, un temps de saignement apparemment très prolongé, (il ne fut pas recherché, mais les piqûres pratiquées étaient le siège d'un saignement difficile à arrêter), nous invitent à palper sa rate, elle est volumineuse, très facilement accrochable.

Dans 2 autres diphtéries malignes avec purpura et hémorragies, même splénomégalie. Remarquons en passant que la diphtérie est une maladie à indice de coagulabilité élevée (BLOCH). On peut donc dans tous ces cas, incriminer la rate, au moins autant que le foie dans la pathogénie des hémorragies.

En ce qui concerne la fièvre typhoïde, V. AUDIBERT et A. RAYBAUD dans un mémoire récent sur l'hémogénie typhique viennent corroborer notre opinion.

D'une série d'observations ils concluent que chez les typhiques « l'hémorragie typique ulcéralive est une rareté, et que la dyscrasique est la règle », ils ont trouvé chez un certain nombre de typhiques une prolongation du temps de saignement, de la thrombopénie, le signe du lacet ; la coagulation était modifiée de façon plus inconstante ; ils ont retrouvé cet état chez tous les typhiques ayant saigné et aussi chez certains malades n'ayant pas présenté d'hémorragies, formes latentes.

De tous ces stigmates ils estiment que le plus constant, le plus important est le signe du lacet.

A l'origine de cette dyscrasie endothélio-plasmique ils recherchent l'atteinte hépatique.

Mais fait nouveau, ils insistent sur le rôle possible

de la rate dont l'atteinte serait primordiale et aurait un triple retentissement.

- 1) action directe sur le temps de saignement
- 2) sur les endothéliums qui sont fragilisés.
- 3) action indirecte sur les organes formateurs de plaquettes.

Tout d'ailleurs confirme cette opinion.

— l'atteinte constante de la rate dans la fièvre typhoïde

— les observations de PAGNIEZ et LE SOURD qui ont vu dans la fièvre typhoïde l'englobement et la destruction des plaquettes par les macrophages de la rate.

— la monocytose de la dothiéntérie qui signe l'atteinte du système reticulo-endothélial.

— l'infiltration lipoïdique des capillaires.

AUDIBERT et RAYBAUD concluent donc que l'hémogénie typhique se rapporte à une double altération splénique et hépatique.

Rappelons enfin, les lésions de la rate constatées si souvent dans les varioles hémorragiques (GOLGI).

Ainsi toutes les maladies dans leurs formes hémorragiques semblent s'accompagner d'une atteinte splénique, au moins aussi importante que l'atteinte hépatique.

Comment dès lors trancher la part de la rate et du foie dans la pathogénie des hémorragies ?

Pour nous, il n'est pas douteux que c'est la rate qui joue le rôle essentiel, et on peut l'affirmer au moins sur 2 arguments cliniques.

1) l'existence de lésions du foie, isolées, sans lésions spléniques, où n'existe malgré la gravité de l'atteinte aucun syndrome hémorragipare.

2) l'existence d'affections de la rate s'accompagnant d'un syndrome hémorragipare en tous points identique à celui des cirrhotiques, sans qu'il existe de lésions hépatiques et dont la guérison s'obtient, ce qui est concluant, par la splénectomie.

Lésions graves du foie sans hémorragies : elles ne sont pas à dire vrai très fréquentes, le couplage physiologique foie, rate, étant très étroit, et les lésions des 2 organes le plus souvent associées cliniquement, et nous le verrons expérimentalement ; on a cependant pu observer des atrophies jaunes aiguës du foie sans syndrome hémorragique.

Dans une communication récente MM. CHABROL, BUSSON et J. MENNECIER, rapportaient des cas d'atrophie jaune aiguë du foie, par ATOPHAN et rappelaient les épidémies d'ictères graves observées récemment en Angleterre, au Danemark, et en Europe centrale ; il y a parmi les observations des cas où coexistaient l'atrophie jaune aiguë du foie et la splénomégalie. Or ce sont les seuls (obs. XXXVII-XXXVIII) où des hémorragies survinrent, ces observations sont d'ailleurs d'interprétation délicate.

Dans les autres cas le foie sembla touché à l'exclus on de la rate, or il n'y est pas signalé d'hémorragies.

Les hépatites ictérigènes de la lithiasie offrent des exemples semblables : on y observe des lésions du

parenchyme hépatique qui « frappent par leur extension et leur intensité inattendues ». Si les cellules hépatiques sont gravement atteintes, les cellules de KUPFFER semblent relativement épargnées !

La rate est indemne. Ainsi l'appareil réticulo-endothélial est peu touché, mais le parenchyme hépatique très gravement atteint.

Si c'est lui dont les lésions entraînent un syndrome hémorragipare, les malades devraient abondamment saigner.

Or, dit CAROLI dans sa thèse « il n'en reste pas moins surprenant que d'aussi graves altérations fussent compatibles avec une intelligence intacte, une force conservée, une *crase sanguine* normale, jusqu'au jour de l'intervention. »

Dans son observation I le temps de saignement est de 3 minutes, le temps de coagulation de 4'.

Dans l'observation II, le temps de saignement = 2' le temps de coagulation = 4'. Il n'y avait pas d'hémorragies.

Ainsi la preuve est faite que lorsque la lésion du parenchyme hépatique ne s'accompagne pas d'une atteinte du système réticulo endothélial, il n'y a pas de syndrome hémorragique.

Inversement, on rencontre couramment des affections qui épargnent à coup sûr le foie, et qui s'accompagnent cependant d'hémorragies *identiques* à celles observées chez les cirrhotiques avec les *mêmes troubles de la crase sanguine*.

Ces affections sont toutes plus ou moins splé-

niques. Quand la splénectomie fut pratiquée, elle mit fin au syndrome hémorragique même dans les cas où la guérison de la maladie en cause ne fut pas obtenue.

On peut ainsi observer un syndrome purpurique dans les leucémies aiguës ou chroniques, dans la maladie de BANTI, dans certaines tumeurs de la rate, dans certaines tuberculoses de la rate. Ellis KELLERT rapporte (*The journal of the american medical association*, 27 juin 31), une tuberculose miliaire de la rate avec purpura hémorragique, thrombopénique, dans lequel la splénectomie mit fin au syndrome hémorragique.

Dans d'autres maladies du sang, anémie pernicieuse par exemple, on peut voir un purpura hémorragique d'étiologie habituellement discutée. Nous avons vu dans le service de notre maître le Docteur MILHIT à l'hôpital Hérold, un cas d'anémie pernicieuse avec purpura hémorragique, où la splénectomie fut pratiquée ; impuissante comme il était probable à amener autre chose qu'une rémission temporaire de l'anémie, elle mit fin au syndrome hémorragique.

En voici l'histoire résumée :

« B. Pauline, 10 ans, est amenée à l'hôpital Hérold, le 20 janvier 1932, pour légère fièvre et asthénie intense, dont le début remonte à plusieurs mois.

L'examen montre une enfant d'une pâleur intense, muqueuses décolorées, sans subictère.

La rate est grosse, facilement palpable, sensible.

Le foie ne déborde pas les fausses côtes.

C'est le tableau d'une anémie cryptogénétique mono-symptomatique révélée par la faiblesse, les céphalées et quelques troubles digestifs.

La signature en est fournie par l'examen du sang.

Le jour de l'entrée, on compte 2.100.000 hématies, 10 jours plus tard :

Hématies 1.600.000 ; leucocytes 3.600 ; hémoglobine 45 % ; hématies nucléées 21 % ; poly 35 ; mono 52 ; lympho 5 ; myelo 4 ; éosino 2 ; cellules de Turck 1.

Le temps de saignement est de 5' $\frac{1}{2}$ à l'oreille. Le temps de coagulation 6'.

Pas de signe du lacet.

Malgré l'hépatothérapie par la bouche et sous forme d'extraits injectables, malgré plusieurs transfusions, l'évolution se fait vers une aggravation rapide, la fièvre est élevée sans qu'il existe de localisation infectieuse quelconque.

L'hémoculture reste négative.

Le 8 février on ne compte plus que 970.000 hématies, deux transfusions de 200 cc. 3, chacune pratiquée le 10 et le 15 février, provoquent une amélioration transitoire.

Cependant le lendemain de la deuxième transfusion on remarque que quand on pratique une piqûre, il persiste un saignement prolongé.

Le temps de saignement est ce jour de 11 minutes.

Signe du lacet négatif.

Une éruption purpurique généralisée faite de petites pétéchies apparaît les jours suivants, elle fonce après une transfusion de 200 cc. 3, pratiquée le 19 février.

Le 22 février = H, 1.730.000 ; leucocytes 2.600 ; hémoglobine 45 % ; hématies nucléées 6 % ; poly 32 ; mono 51 ; lympho 14 ; myelo 2 ; Turck 1.

En résumé on est en présence d'une anémie à forme plastique, avec assez forte réaction médullaire, avec leucopénie.

Un épisode infectieux, sans localisation précise a aggravé

l'évolution, il semble actuellement amendé, la fièvre est tombée, mais l'anémie malgré tous les traitements mis en œuvre ne marque aucune amélioration, les transfusions répétées et importantes ne font que maintenir le niveau des hématies autour de 1.800.000, 5 à 6 jours après la transfusion, le chiffre revient à 1.200.000 environ.

Enfin depuis 10 jours est apparu un syndrome hémorragique fait d'un purpura généralisé avec temps de saignements de 11', fait dont nous soulignons la rareté dans les anémies plastiques (Th. de Pour, 1931), et qui nous laisse sous la menace d'une subite et grave hémorragie.

L'existence de ce syndrome, la forte réaction médullaire du sang, la splénomégalie plus considérable que de coutume dans une anémie, nous semblent des indications suffisantes pour la splénectomie.

L'enfant est envoyée à cette fin dans le service du Professeur OMBREDANNE aux Enfants-Malades.

A son arrivée, une première numération donne .

Hématies 1.290.000.

Leucocytes 3.600.

Trois transfusions d'environ 200 grammes, sont successivement pratiquées le 29 février, le 1^{er} mars et le 2 mars. A ce moment, le taux des hématies s'est élevé à 2.080.000 mais le temps de saignement est toujours à 9 minutes, et le purpura plus intense que jamais.

Splénectomie le 2 mars pratiquée par notre collègue LONGUEI. Rate de 330 grammes, que l'examen montrera le siège d'une réaction hématoblastique et myéloïde, remarquablement intense, avec prolifération considérable des cellules réticulo-endothéliales.

Le point intéressant pour notre sujet, c'est que immédiatement après l'intervention, le syndrome hémorragique disparaît.

Le temps de saignement tombe l'après-midi à 3 minutes et demi, le temps de coagulation à 5 minutes.

Le purpura va pâlir et disparaître en 5 à 6 jours.

Tous les examens pratiqués les jours et les mois suivants donneront invariablement les mêmes résultats :

Temps de saignement entre 3' et 3' 1/2.

Temps de coagulation aux environs de 8'.

Il n'y aura plus jamais ni purpura, ni ébauche d'un syndrome hémorragique quelconque, et l'on pourra sans incident pratiquer une extraction dentaire le 19 mai.

Pourtant en ce qui concerne l'anémie, l'évolution sera loin d'être aussi heureuse : Après une poussée des hématies jusqu'à 2.700.000, 15 jours après l'intervention le taux des hématies revient à 2 millions environ et s'y maintient malgré une formidable réaction médullaire, le chiffre des hématies nucléées atteignant parfois jusqu'à 1.000 pour 100 leucocytes.

La formule blanche est redevenue et reste normale. Puis progressivement se produit une lente déglobulisation, l'enfant est à 1.700.000 hématies au début de juillet, à 1.350.000 à la fin juillet, elle quitte le service à ce moment et revient, le 13 août aux enfants malades, mourir au milieu d'un cortège symptomatique, fièvre, angine, productions ganglionnaires, faisant penser à la leucémie que confirme jusqu'à un certain point la formule sanguine ; on trouve en effet une poussée leucocytaire à 86.000, avec présence de 30 % de prolymphocytes. Le point sur lequel nous voulons présentement insister, c'est que ce syndrome leucémique ne s'est pas accompagné de la moindre hémorragie, contrairement à la symptomatologie habituelle. »

Ainsi voici une enfant qui présente une anémie pernicieuse plastique dont l'évolution terminale se fera 5 mois après la splénectomie, par une leucémie aiguë lymphoïde.

Ces intrications de syndromes hématologiques se

rencontrent chez l'enfant encore que celle-ci nous paraisse particulièrement intéressante et nous y reviendrons ailleurs.

Nous relatons cette observation parce qu'il y avait un syndrome hémorragique, et que l'origine de celui-ci dans les anémies et les leucémies, reste un sujet de discussion, mais qu'on l'attribue le plus généralement à l'insuffisance médullaire.

C'est la panmyélophthisie qui explique l'anémie aplastique avec leucopénie, agranulocytose et hémorragies ; le fait qu'ici il existait une réaction médullaire intense est évidemment anormal et les hémorragies sont rares dans ces cas (Pour Thèse 1931).

Or non seulement la splénectomie guérit le syndrome hémorragique, mais elle permet qu'ultérieurement se développe une leucémie aiguë sans *hémorragies*.

N'est-ce pas la preuve que c'est à la rate qu'il faut attribuer le saignement dans ces syndromes hématologiques si complexes et si difficiles à dissocier.

Toute les *splénomégalies chroniques* sont susceptibles de provoquer des troubles du temps de saignement et de la coagulation (P. E. WEIL, *Bulletin médical*, 1927).

Mais le plus bel exemple de maladie splénique entraînant des hémorragies à l'exclusion de toute lésion hépatique est sans aucun doute le purpura chronique, *l'hémogénie* de P. E. WEIL.

Voici une affection où il n'est plus question aujour-

d'hui d'incriminer en quoi que ce soit une pathogénie hépatique.

Or elle reproduit un tableau clinique identique à celui observé dans les cirrhoses : purpura survenant par poussées, s'accompagnant d'hémorragies diverses surtout localisées à la muqueuse bucco-pharyngée, mais parfois viscérales ; tous les intermédiaires se rencontrent depuis l'hémogénie fruste révélée par quelques suintements sanguins, jusqu'aux formes graves avec hémorragies incoercibles aboutissant à la mort ; le caractère capital est que dans toutes, on retrouve les mêmes stigmates vasculo sanguins, qui sont justement ceux qui accompagnent les cirrhoses hémorragiques :

Temps de saignement prolongé, variable d'un moment à l'autre et d'un point à un autre du corps, *arythmique*.

Temps de coagulation à peu près normal, mais caillot de qualité défectueuse présentant des tendances à l'émiettement et irrétractile.

Fragilité vasculaire mise en évidence par le signe du lacet. Enfin *thrombopénie* plus ou moins accentuée.

Tout comme dans le purpura des cirrhoses, ces stigmates sont d'évolution très variable, nous avons pu nous en rendre compte à l'occasion d'une observation que nous rapportâmes avec MM. ABRAMI et DARRE, M^{me} BERTRAND FONTAINE et LICHTWITZ, à la Médicale des hôpitaux.

Il s'agissait d'un hémogénique présentant des

épistaxis depuis de nombreuses années, et qui à l'occasion d'une hématémèse était entré dans un état hémorragipare grave.

Nous insistions sur la difficulté d'établir un pronostic, tous les tests d'appréciation s'étant trouvés en défaut.

Le temps de saignement était normal au lendemain d'une grande hématémèse alors qu'après une épistaxis il passait à 30', le signe du lacet présentait les mêmes variations, négatif le jour d'une grande hématémèse, positif le jour suivant sans qu'aucune nouvelle hémorragie survienne, négatif au contraire le lendemain de la première épistaxis.

Nous retrouvons donc ici comme dans les cirrhoses, une absence complète de parallélisme entre les stigmates vasculo-sanguins, et leur intensité, et la survenue ou la gravité des hémorragies.

Le mécanisme de ces hémorragies est obscur, et plusieurs hypothèses ont été proposées pour les expliquer, un seul fait est certain : leur guérison s'obtient par la splénectomie.

Aussitôt après la splénectomie, dans les minutes mêmes qui suivent la ligature du pédicule, le temps de saignement revient à la normale et les hémorragies cessent.

La guérison est définitive dans plus de 3/4 des cas, et nous possédons actuellement des statistiques importantes (rapportées dans un travail de J. QUENU, et dans le rapport de GRÉGOIRE au Congrès de Chirurgie 1932).

Mais comment agit la splénectomie, c'est à ce sujet que les divergences d'opinion surgissent.

Quand KAZNELSON en 1916 fit pratiquer pour la première fois la splénectomie chez une hémogénique, il partait de l'idée théorique suivante : les hémorragies sont liées chez ces malades à la diminution des plaquettes qui sont les agents de l'hémostase spontanée, et cette thrombopénie est due à une action destructive anormale de la rate ; le résultat sembla prouver le bien-fondé de son opinion.

FRANCK pense que la thrombopénie est due à une insuffisance de production des plaquettes par la moelle osseuse.

Le bon effet de la splénectomie s'expliquerait par une influence inhibitrice de la rate sur la moelle portant particulièrement en cas d'hémogénie sur la formation des plaquettes.

L'afflux des plaquettes suivrait en somme la splénectomie comme la poussée d'hématies nucléées la suit en cas d'anémie pernicieuse.

Il semble aujourd'hui que cette explication soit erronée. D'abord l'action de la splénectomie sur le nombre des plaquettes est transitoire, elles retombent plus tard au niveau ou même au-dessous de la normale.

On devrait donc assister à un tableau identique à celui qui suit la splénectomie dans l'anémie pernicieuse : rémission suivie de rechute. Or le résultat est acquis et durable. On peut donc conclure comme FIESSINGER et BRODIN : « La splénectomie exerce une

action remarquable sur le temps de saignement, cette action est nettement indépendante de l'augmentation des plaquettes sanguines » (XIX^e Congrès de médecine). ROSKAM a justement insisté dans diverses publications sur les cas de purpuras que n'accompagne aucune thrombopénie, sur le fait que des purpuras ont guéri par splénectomie sans que guérisse la thrombopénie.

Pour lui, l'inégalité du temps de saignement selon les endroits incisés, sa variabilité, l'inégalité possible du signe du lacet, s'expliquerait si l'on considérait le purpura comme une maladie des vaisseaux, une endothéliite, une angéiose parcellaire hémorragique.

Il en donne de nouvelles preuves dans un article récent (Scalpel, 16 juillet 32).

En faisant chez des lapins des circulations croisées, l'un recevant un sérum antiplaquettes qui provoque la thrombopénie, l'autre du sérum sous la peau de l'oreille pour léser les vaisseaux, ROSKAM établit que l'on obtient :

1) lésions vasculaires faibles + thrombopénie modérée = temps de saignement faiblement prolongé.

2) lésions vasculaires fortes + thrombopénie faible = temps de saignement fortement prolongé.

3) Lésions vasculaires fortes + thrombopénie forte = temps de saignement extrêmement prolongé.

La conclusion est que comme le pense P. E. WEIL il faut que soit associée à la thrombopénie ou à la thrombasthénie (GLANZMANN) une lésion endothé-

liale, pour qu'apparaisse les syndromes hémogéniques, et dans ces syndromes hémogéniques, ROSKAM réunit l'hémogénie de P. E. WEIL au sens strict du mot, les *purpuras hémorragiques symptomatiques*, le purpura rhumatoïde du type Schonlein-Henoch, l'angiomatose hémorragique héréditaire d'Osler, le scorbut, la maladie de Barlow etc...

Le fait que la guérison soit obtenue par la splénectomie, montre bien en définitive que c'est dans une lésion de la rate qu'il faut rechercher la cause de ces syndromes, la splénectomie n'agissant évidemment pas, nous venons de le voir, uniquement par la poussée de plaquettes qu'elle provoque.

Certes il est des cas où l'amélioration obtenue est minime ou nulle, mais on le comprend facilement si à la manière de WHIPPLE et SPENCE, on considère le purpura hémorragique comme une maladie non pas de la rate seule, mais de tout le système réticulo-endothélial.

Suivant la prédominance plus ou moins marquée de la participation splénique, la splénectomie donnerait de bons, médiocres ou mauvais résultats. En outre, il faut tenir compte du développement de rates accessoires à la suite de splénectomie.

Ainsi il existe toute une série de syndromes hémogéniques dans lesquelles ROSKAM n'hésite pas à classer les *purpuras symptomatiques* qui semblent à l'évidence relever d'une lésion splénique ; pourquoi extraire de ce groupe le purpura des hépatiques absolument identique, dans lequel on retrouve la lésion

splénique précoce et constante, la dyscrasie sanguine la fragilité endothéliale de l'hémogénie, et les mêmes lésions médullaires avec diminution considérable des mégacaryocytes (J. ROSSIER). (1).

Il n'y a aucune raison valable d'incriminer ici le foie, quand dans tous les autres cas, la rate seule est en jeu. Peut-on d'autre part espérer par la splénectomie obtenir la retrocession du purpura des hépatiques.

A priori les résultats doivent être moins constants, l'atteinte du système réticulo-endothélial est ici plus profonde, plus généralisée et c'est à une époque trop tardive que l'on pourrait tenter la splénectomie.

Selon la conception de WHIPPLE et SPENCE, on s'exposerait donc à un grand nombre de cas médiocres.

Cependant, dans un cas de cirrhose éthylique à forme très hémorragique, notre maître le Professeur agrégé ABRAMI, a fait pratiquer la splénectomie, et l'on a vu comme dans le purpura hémogénique, les hémorragies cesser et le temps de saignement revenir à la normale.

(1) Dans un travail récent J. ROSSIER étudie en effet les altérations de la moelle osseuse retrouvées à 48 autopsies de cirrhoses ; les lésions sont : une réaction hyperplasique avec réaction myéloblastique et érythropoïétique et surtout une diminution considérable des mégacaryocytes.

L'auteur est frappé de l'analogie entre les lésions et celles observées dans les maladies du sang, anémie pernicieuse et purpura.

On pourrait à cette occasion discuter pour les cirrhoses, tout comme pour l'hémogénie le rôle de la rate : direct, ou reflexe par inhibition de la moelle osseuse selon la théorie de Franck.

« Mme V., 47 ans, entre le 19 décembre 1930 dans le service ABRAMI, sur le conseil de son médecin.

Elle présente une cirrhose éthylique d'évolution relativement récente (quelques mois), et qui l'inquiète surtout par les nombreuses hémorragies qu'elle entraîne.

A l'examen on est en présence d'une femme très grasse obèse, fatiguée et pâlie. Il n'y a pas de fièvre. Il existe un *syndrome hépatique* caractérisé par du subictère avec urines foncées, contenant de l'urobiline, selles à peu près normales non décolorées.

Foie très volumineux, mesurant 25 centimètres sur la ligne mamelonnaire, dont le bord inférieur est régulier, la surface granitée et indolore.

Rate très volumineuse également, son volume exact est d'appréciation difficile, la palpation étant gênée par le lobe gauche du foie.

Légère ascite, pas d'hémorroïdes, mais légère circulation collatérale, et œdème des membres inférieurs apparu depuis quelques jours.

Syndrome hémorragique, épistaxis très fréquentes et très abondantes, gingivorragies, une hématomèse (épistaxis déglutie ?), une hématurie, quelques pétéchies sur les jambes.

La recherche des stigmates sanguins pratiquée à plusieurs reprises pendant son séjour à l'hôpital montre :

Temps de saignement recherché au lobule de l'oreille très variable, mais toujours augmenté au delà de 18 minutes, certains examens à la fin du séjour dans le service le montrent à 30 minutes.

Temps de coagulation, par contre toujours normal, 9 à 10 minutes.

Signe du lacet : une fois positif, deux fois négatif.

Ces hémorragies ont entraîné une *anémie* considérable que confirme le laboratoire.

Le 22 décembre : hématies : 2.500.000 ; leucocytes :

14.400 ; *polynucléaires* : 92 % ; éosinophiles : 1 % ; moyens mono : 6 ; lymphocytes : 1.

Notons que cette formule donne les résultats habituellement retrouvés chez les cirrhotiques, leucocytose légère avec polynucléose.

Enfin on a dosé dans le sang : urée : 0 gr. 20 ; cholestérol : 2 gr. 38.

Protéines : serine : 38 ; globuline : 44.

L'examen général montre que le pouls est rapide, la tension un peu basse :

Il y a de la submatité des 2 bases pulmonaires avec quelques râles.

Les recherches étiologiques ne révèlent pas de *spécificité* dans les antécédents, le Wassermann est négatif, *pas de tuberculose*.

Mais un *ethylisme* vaguement avoué, et révélé par quelques signes nerveux : tremblement des extrémités, cauchemars avec zoopsie, légers troubles du caractère ; les réflexes sont normaux, et il n'y a pas de polynévrite des membres inférieurs.

L'évolution se fait vers une aggravation progressive. 2 transfusions de 100 cc. 3, n'amènent aucune amélioration non plus que le traitement habituel par les extraits hépatiques, etc...

Les hémorragies se font plus fréquentes, et de plus en plus difficiles à arrêter, surtout épistaxis à peu près quotidiennement.

Aussi en présence de l'anémie croissante, conséquence de ce syndrome hémorragique si difficilement influençable, on décide de faire pratiquer la splénectomie.

Les conditions sont très médiocres, l'état général mauvais, la malade plongée dans une torpeur presque continue, c'est rappelons-le, une obèse à tension basse et quise défend mal.

La *splénectomie* est pratiquée le 26 décembre 1930 par M. BAUMGARTNER.

L'intervention est rendue difficile par l'épaisseur de la paroi abdominale, l'énorme volume du foie d'apparence cirrhotique (il n'est pas fait de biopsie), gêne pendant toute l'intervention. La *rate* est libre, énorme, pesant environ 1.200 grammes.

Aussitôt après l'intervention, on recherche le *temps de saignement*, il était de 26' le matin même, il n'est plus que de 2' 1/2.

Le lendemain, la malade semble plus mal, la langue est sèche, les bases pulmonaires encombrées, les urines très rares.

On pratique de la révulsion thoracique, on donne des toni-cardiaques (digitaline 15 gouttes), et 500 cc. 3, de goutte à goutte glucosé ; le soir la température est à 39°.

Le 28 et le 29, une amélioration sensible survient, la température s'abaisse au-dessous de 38°.

La malade n'a plus saigné depuis l'intervention, alors qu'elle présentait des hémorragies quotidiennes.

Le 29, la numération globulaire donne : Hématies : 2.360.000 ; globules blancs : 40.800 ; polynucléaires : 89 % ; éosino : 1 ; moyens mono : 9 ; lympho : 1 ; hématies nucléées : 7 % leucocytes ; plaquettes sanguines : 76.128.

Formule assez analogue à celle présentée avant l'intervention, le chiffre des plaquettes reste très inférieur à la normale.

Pourtant le 29, le temps de saignement est de 3', le temps de coagulation 11'.

Le 30, la fièvre réapparaît-38°5, les poumons s'encombrent, Le 31, soit 5 jours après l'intervention, la température est de 39°, dans la journée la malade présente une petite *épistaxis*. Dans la soirée, elle meurt *subitement* d'une syncope (rappelons le mauvais état du cœur constaté antérieurement). L'autopsie ne peut être pratiquée ».

Ainsi l'action de la splénectomie semble aussi immédiate et radicale sur le temps de saignement et les hémorragies des hépatiques, que sur ceux des hémogéniques, malgré les conditions évidemment beaucoup plus défavorables.

Peut-on objecter à cette observation le fait qu'une petite épistaxis est survenue malgré la disparition des stigmates sanguins, dans les heures qui précédèrent la mort ?

Mais là encore, ne nous trouvons-nous pas en face d'un résultat absolument identique à celui observé dans le purpura. Jean QUENU écrit en effet parlant de purpura : « les petites manifestations hémorragiques ne sont pas rares après l'opération, et ne sont pas forcément l'indice d'un mauvais état ultérieur, le présage d'hémorragies graves, on les rencontre dans plus d'un quart des « bons cas ».

Elles se produisent volontiers dans les *premiers jours*, et les premières semaines, à l'occasion des règles par exemple, et peuvent disparaître complètement par la suite... Mais les récidives tardives sont exceptionnelles ».

Ces hémorragies n'ont d'ailleurs rien de surprenant si l'on songe aux lésions profondes des endothéliums vasculaires, ces lésions ne peuvent se réparer avec la même rapidité que redevient normal le temps de saignement, et la persistance pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois du signe du lacet, en est le témoignage.

Elles finissent cependant par disparaître et les

statistiques nous disent que la guérison définitive est l'éventualité la plus fréquente.

Peut être en serait-il de même dans la cirrhose, s'il n'existait une atteinte du parenchyme hépatique profonde, définitive peut-être, et dont nous ne pouvons préjuger de l'évolution.

De tout ceci, il résulte que cliniquement les hépatiques présentent un syndrome sanguin avec purpura rattaché à l'insuffisance hémocrasique du foie.

Rien ne permet de donner à l'insuffisance hépatique le rôle principal dans l'étiologie de ces accidents.

Toutes les maladies hémorragipares, bien plus que des lésions du parenchyme hépatique s'accompagnent d'une atteinte splénique ; il existe de graves lésions du foie sans hémorragies, il existe par contre toute une série de syndromes hémorragipares sans lésions hépatiques, et dont la cause réside dans un trouble du fonctionnement de la rate, ainsi qu'en fait foi la guérison constante obtenue par la splénectomie ; parmi ces affections une est identique au purpura des cirrhotiques, et c'est l'hémogénie.

Il n'existe aucune raison de décrire sous 2 noms différents, hémogénie et insuffisance hémocrasique du foie, le même syndrome dont la pathogénie est la même, et dont la guérison est susceptible d'être obtenue par le même traitement : la splénectomie.

Ainsi on comprend clairement, puisque le purpura

des hépatiques est essentiellement d'origine splénique, l'absence fréquente de parallélisme entre les accidents hémorragiques, et l'insuffisance hépatique que nous soulignons dans le précédent chapitre.

TROISIÈME PARTIE

DONNÉES EXPÉRIMENTALES SUR LA PATHO- GÉNIE DU PURPURA DES HÉPATIQUES.

CHAPITRE PREMIER

Rapports du foie avec la coagulation du sang

De nombreux physiologistes ont essayé d'élucider le mécanisme des hémorragies symptomatiques des affections du foie. Les travaux les plus importants sont dus à DOYON. Il s'attache essentiellement à préciser les rapports du foie avec la coagulation du sang et s'adresse à deux procédés expérimentaux :

- 1) l'hépatectomie
- 2) la nécrose du foie par le phosphore et le chloroforme ou par un sérum hépato-toxique.

Le but de ces expériences est double :

— Montrer que c'est le foie l'organe producteur de fibrinogène ; ses lésions graves s'accompagnent d'une baisse énorme du taux de fibrinogène du sang et par suite, d'un retard plus ou moins considérable de la coagulation pouvant aller jusqu'à l'incoagulabilité

complète. Le trouble de la coagulation du sang favoriserait les hémorragies.

— En fait, et c'est le deuxième point de la démonstration, l'intoxication subaiguë par le phosphore provoque chez le chien une tendance très accusée aux hémorragies.

Peut-on par hépatectomie démontrer que le foie est le principal producteur de fibrinogène ?

DOYON a pratiqué, avec KAREFF l'exclusion du foie chez le chien. Il a observé une baisse très rapide du fibrinogène cependant que le sang devenait incoagulable.

Cette expérience semblerait concluante. Or, GLEY et PACHON, HEDON et DELEZENNE, et surtout MANN et MAGATH contredisent ces résultats. Tout récemment le Pr. FIESSINGER avec GARLING-PALMER et LANÇON a pratiqué des hépatectomies en utilisant une nouvelle technique. Ils opèrent en un temps et sans canule. Pendant la survie qui n'excède pas 6 heures la coagulation ne varie pas. Il n'a observé aucune tendance aux hémorragies, aucune ecchymose, aucun hématome. Ceci n'est pas étonnant, le fibrinogène préexistant dans le sang suffit pour assurer la coagulation pendant la courte survie. Dans l'expérience de DOYON et KAREFF le tube de caoutchouc reliant la veine porte à la veine sus-hépatique favorisait sur ses parois la coagulation du fibrinogène. NOLF l'avait remarquer dès 1905. Cependant si l'extirpation du foie ne provoque pas à elle seule l'incoagulabilité du sang avant la mort, elle permet de démontrer la

non régénération du fibrinogène chez les animaux qui par quelque moyen sont privés du fibrinogène en circulation (NOLF).

NOLF avait aussi démontré que le foie vivant isolé peut déverser du fibrinogène dans certains liquides que l'on fait séjourner quelques minutes dans ses vaisseaux. WHIPPLE KERR et HURWITZ avaient obtenu également de grosses baisses du fibrinogène par des destructions partielles du foie.

DOYON provoque l'incoagulabilité par l'hépatectomie chez la grenouille où la survie est beaucoup plus longue.

— Les résultats sont identiques quand la destruction du foie est obtenue par des intoxications massives.

WHIPPLE et HURWITZ constatent que toute anesthésie chloroformique prolongée provoque des lésions hépatiques et une baisse concomittante de la teneur en fibrinogène du plasma. Ils affirment que la teneur du sang en fibrinogène est un excellent témoin de l'activité hépatique.

DOYON, après intoxication phosphorée du chien concluait qu'il existe un parallélisme certain entre l'intensité des lésions hépatiques, le taux du plasma en fibrinogène et la vitesse de coagulation du sang.

Cependant les résultats obtenus par intoxication ne sont pas à l'abri de toute critique, car on ne peut se flatter de léser uniquement un organe surtout en employant un poison de la violence du phosphore. CORIN et ANSIAUX qui avaient vu la baisse du fibrinogène après ingestion de phosphore l'avaient bien

fait dépendre des lésions intestinales provoquées par le poison ! C'est inexact, sans doute, puisque le même résultat est acquis quand l'huile phosphorée est introduite en injection sous-cutanée, mais cela indique cependant combien les résultats de ces expériences peuvent être soumis à interprétations différentes.

Actuellement, à part MATHEWS qui fait provenir le fibrinogène soit des organes hémato-poiétiques et de la moelle osseuse, soit de la désintégration des leucocytes, tous les auteurs en admettent l'origine presque exclusivement hépatique. Outre les travaux déjà concluants de DOYON et de NOLF, ceux de SMITH, BELT et WHIPPLE, HOWE, LEWISSON et AL, FOSTER et WHIPPLE sont venus le confirmer.

Il resterait à prouver que la baisse du fibrinogène du plasma est la cause de l'hypocoagulabilité du sang, et enfin que l'incoagulabilité est la cause des hémorragies.

Envisageons tout d'abord les relations entre les écarts des taux de fibrinogène et la vitesse de la coagulation.

Le phénomène de la coagulation du sang est très complexe et nous en rappellerons les modalités.

On sait qu'il existe deux théories principales pour l'expliquer.

Une théorie chimique (SCHMIDT, SAHLI, P. E. WEIL FEISSLY). Une théorie physique (NOLF).

La coagulation est le fait de la précipitation du fibrinogène du sérum en fibrine. Cette transformation se produit sous l'action d'un ferment : la thrombine.

La thrombine elle-même dérive d'un proferment inactif, le thrombogène, probablement d'origine hépatique, qui se transforme en diastase active sous l'action d'un ferment mordant d'origine leucocytaire et hémotoblastique, la thrombokinase, en présence des sels de chaux.

En résumé : Thrombogène + Thrombokinase + Sels de chaux = Thrombine.

Pour NOLF tous ces éléments permettant la coagulation se trouvent dans le sang à l'état colloïdal stable. Il existe, en outre, une substance anticoagulante, l'antithrombine qui est d'origine hépatique. Cette antithrombine disparaissant rapidement *in vitro* permet la coagulation.

Il n'est pas dans notre intention d'insister plus longuement sur le mécanisme de la coagulation. Nous, en rappelons les principes pour montrer simplement ce qu'on oublie trop volontiers, que le foie forme non seulement une substance coagulante, le fibrinogène, mais aussi une substance anticoagulante, l'antithrombine. On comprend dès lors combien est par trop simpliste l'enchaînement : insuffisance hépatique — baisse du fibrinogène — hypocoagulabilité.

On ne veut voir que des insuffisances du foie alors qu'il peut y avoir des dysfonctionnements (CHIRAY et THIÉBAUT) et même des hyperhépaties.

Or l'hypocoagulabilité peut être le fait d'une hyperhépatie par production d'antithrombine (Et. BRISSAUD) comme d'une insuffisance hépatique. Le foie peut même ne jouer aucun rôle à son origine

comme dans le cas de l'hémophilie ou tous les éléments nécessaires à la coagulation sont normaux et où, cependant, les troubles sont les plus importants qu'on connaisse !

Ainsi s'explique l'absence de parallélisme qui serait sans cela paradoxale entre le taux du fibrinogène et la vitesse de coagulation.

Rappelons en effet, qu'avec des taux de fibrine augmentés comme dans la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu, on voit une vitesse de coagulation diminuée. C'est ce qui se passe également dans une de nos observations ou un temps de coagulation à 20 minutes coïncide avec un chiffre de fibrine à 5 gr. 60.

Inversement un abaissement assez considérable de la fibrine n'entraînait aucun retard de la coagulation dans la plupart des cirrhoses où nous l'avons trouvé (1).

Peut-être a-t-on tort, comme l'écrivait M. BLOCH d'assimiler coagulabilité et vitesse de coagulation. Il n'en reste pas moins que la vitesse de coagulation est la recherche la plus importante et la plus usuelle et qu'elle est médiocrement influencée par les variations en plus ou moins de la fibrine. D'autres fac-

(1) Ces faits sont en accord avec les observations de E. BRISAUD qui, le premier, notait que chez les hépatiques la diminution de la coagulabilité est due en général à l'augmentation de l'antithrombine.

« Un fait nous paraît certain dit-il, des deux interventions contraires que la physiologie donne au foie, rôle coagulant et rôle anticoagulant, c'est l'exagération de ce dernier qui détermine l'état du sang chez les hépatiques, ce n'est pas la réduction des sécrétions coagulantes.

Le fibrinogène est normal parfois peut-être plus abondant... quant au thrombogène il est certainement normal aussi. »

teurs interviennent plus fréquemment dans la production des retards de coagulation. Quand la carence en fibrinogène entraîne une hypocoagulabilité, ce n'est que dans les cas où elle atteint des chiffres extrêmes, rares en clinique.

Ceci correspond d'ailleurs à notre expérimentation, comme nous le verrons. Et, en regardant de près les résultats de Doyon il apparaît que c'est seulement au terme ultime de ses intoxications, au moment même de la mort qu'il notait l'incoagulabilité sanguine. Ainsi, si le foie joue un rôle dans les troubles de la coagulation ce n'est pas seulement parce qu'il est producteur de fibrinogène; il reste le plus souvent difficile de dissocier quelle est la viciation de son fonctionnement qui en est la cause. Il faut ajouter qu'il est loin d'être le seul organe à intervenir dans ce phénomène.

« Au plus haut point, concluait M. Bloch, la coagulabilité apparaît comme une qualité pluriglandulaire. On peut admettre schématiquement que chacun des tissus de l'organisme est à la fois producteur de la ou des substances coagulantes et de la ou des substances anticoagulantes. »

Conclusions :

L'expérimentation prouve que le foie est l'organe formateur de fibrine. Ses lésions graves provoquent une baisse du taux du fibrinogène dont les pertes se réparent mal. Mais la vitesse de coagulation n'est influencée que par de gros écarts du taux de la fibrine.

Et, d'autres facteurs interviennent ; production d'antithrombine par le foie, de substances coagulantes ou anticoagulantes par la plupart des tissus de l'organisme. De telle sorte que la vitesse de coagulation ne peut fournir de renseignements importants sur l'état du foie.

Ceci admis, nous ne sommes plus surpris de constater la rareté relative de l'hémophilie chez les hépatiques. Ainsi que le dit le Pr. FIESSINGER : « Chez les hépatiques qui saignent ou qui vont saigner, l'étude de la coagulabilité n'apporte pas une modification régulière et constante de l'ordre de celles qui pourraient expliquer le phénomène ». Il en cite pour exemple le cas d'un ictère grave où la coagulation ne dépassait pas 8 minutes. D'autre part, nous trouvons que dans 33 observations d'ictères graves épidémiques où la coagulation a été recherchée, elle a paru normale, sinon exagérée (BERGSTRAND).

Au surplus, enfin, pourquoi vouloir expliquer à tout prix par le trouble de la coagulation du à la baisse du fibrinogène ou quelque en soit la cause, les hémorragies des hépatiques ? Le sang incoagulable à l'extrême a-t-il jamais *provoqué* un saignement ?

Notre maître, le professeur ABRAMI a pu observer une malade qui présentait un ictère grave infectieux avec comme seul stigmate une incoagulabilité sanguine telle que le sang était retrouvé liquide dans le tube après même 24 heures. Mais il n'y avait pas d'augmentation du temps de saignement, pas de signe du lacet, le chiffre des plaquettes restait voisin

de la normale. Pendant 17 jours cette malade n'eut pas la moindre hémorragie. Le jour de sa mort seulement, survint une hématurie.

Avec un foie que la vérification anatomique montra détruit par une atrophie jaune, elle n'avait donc pas présenté la moindre tendance spontanée au saignement, malgré son incoagulabilité sanguine, pendant 17 jours de sa maladie.

Ainsi cette hypocoagulabilité que nous avons vue rare chez les hépatiques qui saignent, peut se rencontrer à tous les degrés, allant jusqu'à l'incoagulabilité chez des malades qui ne saignent pas.

Et la clinique nous en offre un exemple fréquent avec les hémophiles. Ils ont de gros troubles de la coagulabilité bien plus accentués que les hépatiques en général. Or saignent-ils spontanément ? Non, et justement le principal caractère de leurs hémorragies est d'être faciles, volontiers abondantes, mais de succéder à une cause provocatrice, si minime soit-elle, et non d'être spontanées comme celles des hémogéniques.

Est-ce dire que le trouble de la coagulabilité du sang n'a aucune action sur les hémorragies ? Non certes, il contribue à les prolonger, à les rendre plus abondantes. Mais, sans leur fragilité vasculaire, sans leur hémogénie, les hépatiques ne feraient pas ces innombrables petites hémorragies spontanées, ce purpura, tous ces accidents étrangers à l'hémophilie pure.

Au terme de ce chapitre nous concluerons :

— La destruction du parenchyme hépatique s'accompagne d'une baisse du fibrinogène du sang.

— Celle-ci doit être assez importante pour entraîner des troubles notables de la coagulabilité.

— Ceci explique qu'un syndrome hémophilique net soit exceptionnel chez les hépatiques ; quand il existe, il n'est pas forcément causé par l'hypofibrinémie. Il peut être dû à la production exagérée d'antithrombine.

— Le retard de la coagulation ne suffirait d'ailleurs pas à expliquer la tendance spontanée aux hémorragies et le purpura des hépatiques. Son intervention se borne à rendre les hémorragies plus abondantes et plus difficilement coercibles.

CHAPITRE II

Les hémorragies de l'intoxication phosphorée Expérimentation

DOYON ayant pratiqué un certain nombre d'intoxications par le phosphore chez le chien avait pu en conclure que l'on obtenait ainsi une nécrose accentuée du foie avec troubles de la coagulation *et tendance accusée aux hémorragies*. Ses expériences ont une telle importance qu'il nous paraît utile de les résumer avant d'en faire la critique et de relater les résultats de notre expérience personnelle.

L'intoxication est obtenue de la manière suivante : par la bouche il donne 1 à 2 cc. par jour d'huile phosphorée au 1/100^e suivant le poids : la durée de l'expérimentation est de 4 à 10 jours.

Anatomiquement le phosphore provoque une dégénérescence graisseuse considérable avec nécrose généralement minime. Il y a toujours hypersécrétion biliaire : en certains points des préparations les pigments de la bile dessinent nettement des canalicules biliaires intra-lobulaires, exceptionnellement on trouve des granulations de pigment dans les cellules hépatiques.

Le phosphore détermine des congestions considérables dans le foie : ces hémorragies se font par plaques, on voit des épanchements plus ou moins considérables de globules rouges. A ce niveau les travées hépatiques sont rompues, les cellules plus ou moins fragmentées.

Il faut une nécrose assez accentuée du foie pour que le chiffre de fibrine soit bas et que, par suite, on observe de l'incoagulabilité sanguine. Le phosphore détermine toujours un peu d'ictère. Sous l'influence du poison l'activité du foie est d'abord exagérée (l'urée excrétée augmente au début, puis diminue lorsque la mort approche CAZENEUVE DOYON et CHENU).

Il rappelle que BECK dès 1825, puis BOCKER, WALD, HUSEMANN, TAYLOR, TARDIEU, BUCHNER, LEGRAND du SAULE, SCHUCHART avaient signalé la fluidité plus ou moins parfaite du sang sous l'influence du phosphore. CORIN et ANSIAUX ont vu que le fibrinogène disparaît dans ces conditions, mais tout en ayant vu les lésions hépatiques, ils font dépendre la disparition de la fibrine du sang des lésions intestinales provoquées par le poison.

Ainsi la nécrose du foie par le phosphore entraîne parallèlement à l'intensité des lésions un abaissement du fibrinogène sanguin qui provoque des troubles de la coagulabilité. Celle-ci diminue progressivement et au moment de la mort, le sang prélevé est à peu près incoagulable. Après la mort le sang est liquide dans les vaisseaux et le cœur, sans caillots.

En outre, et c'est pour nous le point capital, le phosphore provoque des hémorragies.

Les chiens soumis à l'intoxication subaiguë présentent une tendance très accusée au saignement. L'application du mors fait saigner lèvres et gencives, il y a de la diarrhée sanguinolente et l'on retrouve à l'autopsie des hémorragies multiples dans le mésentère, l'intestin, l'estomac, le pancréas et le thymus.

DOYON conclut :

« Mes expériences établissent pour la première fois la preuve expérimentale d'une relation entre les lésions de la cellule hépatique et la production des hémorragies ».

Il hésite cependant à affirmer que le seule disparition du fibrinogène suffise à provoquer l'hémorragie : « Je n'ai pas observé d'hémorragies spontanées chez un chien qui, après avoir été soumis à l'action du sérum hépatotoxique, a présenté des lésions hépatique graves et l'incoagulabilité du sang. Il est probable que les agents qui provoquent des hémorragies spontanées abondantes et multiples (phosphore) altèrent aussi les vaisseaux. J'ai du reste, observé que si on lave le foie d'un chien mort par le phosphore avec une solution de NaCl à 1 p. 1.000, le liquide diffuse facilement dans l'organe, ce qui ne se produit pas avec un foie normal. »

Dans ces lignes DOYON soupçonne sans s'y attacher plus longuement, la cause d'erreur essentielle de son expérience : il a vu un chien avec foie détruit, sang incoagulable et ne présentant pas d'hémorragies !

N'est-ce pas la preuve même que, à l'inverse de ses

conclusions, la lésion du foie n'est pour rien dans les hémorragies ? et que si l'intoxication phosphorée fait saigner, c'est qu'elle lèse d'autres organes que le foie dont le trouble des fonctions est à l'origine des syndromes hémorragipares. Les altérations des vaisseaux peuvent être directement provoquées par le poison ou indirectement, par la lésion d'un autre organe, de la rate par exemple, comme nous l'avons vu dans le purpura.

Ceci est facile à démontrer et, notre maître, le Docteur ABRAMI nous a suggéré l'expérience suivante : pratiquer l'intoxication d'un lot de chiens préalablement splénectomisés, intoxiquer parallèlement des chiens témoins. Si les témoins saignent, et que les chiens splénectomisés ne présentent pas d'hémorragies, n'est-ce pas la preuve que la lésion de la rate est nécessaire pour qu'apparaisse le syndrome hémorragique ?

Or l'expérience a été concluante. Nous devons remercier Messieurs le Professeur GOSSET et le Docteur LOEWY qui ont bien voulu nous permettre de travailler dans le laboratoire de Chirurgie expérimentale de la Salpêtrière.

Nous avons, avec l'aide de notre ami le Docteur AUDOUIN, splénectomisé 6 chiens ; après quelques jours, nous avons entrepris de les intoxiquer en pratiquant toujours en même temps, des doses équivalentes chez les chiens témoins. Nous ne possédions, en effet, aucune donnée sur les doses nécessaires pour obtenir une intoxication subaiguë, d'autre

part, l'huile phosphorée est sujette à une évaporation rapide, même en prenant la précaution usuelle de paraffiner le bouchon du flacon après chaque usage, et l'on risque d'utiliser un produit contenant des doses très variables de phosphore.

Nous avons rejeté le procédé de Doyon consistant à intoxiquer l'animal par l'ingestion de phosphore. Les causes d'erreur sont trop grandes ; le chien vomit, a de la diarrhée et l'on reste dans l'ignorance de la quantité exacte de poison absorbée.

Nous avons donc employé l'injection sous-cutanée d'huile phosphorée au centième.

Comment conduire cette intoxication ? Le tableau suivant relatant nos épreuves de toxicité chez le rat montre qu'il est nécessaire que l'intoxication soit poursuivie assez longtemps pour qu'apparaissent les hémorragies (voir annexe). Des difficultés pratiques s'opposaient à ce que nous déterminions aussi exactement la posologie du toxique chez le chien. Mais en conduisant toujours parallèlement l'intoxication d'un chien témoin et d'un chien splénectomisé, nous croyons avoir éliminé toute cause d'erreur.

Voici le détail de nos expériences (1).

CHIEN N° I. — Témoin. Poids : 13 kilogrammes.

Le 5 novembre 1931. — Temps de saignement 4' ; temps de coagulation 4' 1/2.

(1) Les examens anatomo-pathologiques ont été pratiqués par le Dr G. ALBOT auquel nous adressons nos remerciements les plus vifs.

Injection de 2 cc.5 d'huile phosphorée au 1/100^e (soit environ 2 milligrammes de phosphore par kilo).

Le 10 novembre. — T. S. = 4' ; T. C. = 8'.

Injection de 2 cc. 5 d'huile phosphorée au 1/100^e.

Le 12 novembre. — Mort à 13 heures sans ictère, sans hémorragies. (La mort est survenue évidemment trop rapidement dans ce cas pour que puissent se produire des hémorragies externes. Elle a été provoquée par des doses assez faibles de poison, ce qui indiquerait une susceptibilité particulière de l'animal.)

Autopsie : Sang liquide dans la cavité pleurale à l'ouverture.

Foie : aspect de dégénérescence graisseuse partielle.

Rate : apparemment normale.

En résumé : pas d'hémorragies externes.

Hémorragie intra-pleurale constatée à l'autopsie pratiquée aussitôt après la mort.

Anatomie pathologique (Dr ALBOT) :

Foie : le parenchyme hépatique est très fortement altéré. Les lésions prédominent dans la région périportale. Dans cette région existent :

1) Des espaces portes dont l'atmosphère scléreuse est normale, mais qui sont modérément *infiltrés de globules rouges*.

2) Dans le parenchyme hépatique périportal, les cellules hépatiques sont d'une façon générale en dégénérescence homogène atrophique, parfois modérément *infiltrées de graisse*.

3) Mais dans les mailles des travées hépatiques complètement disloquées existe une *infiltration considérable de globules rouges*. Ces zones d'hépatite hémorragique occupent largement la moitié du lobule et se rejoignent d'un lobule à l'autre.

Dans les régions sus-hépatiques, les lésions sont moins

accentuées. On note cependant *une congestion intense* des veines sus-hépatiques et des sinus.

Rate : Congestive avec turgescence très nette des cellules des cordons de BILLROTH.

CHIEN N° II. — Splénectomisé. Poids 8 kg. 800.

Splénectomie le 2 novembre à 14 heures.

5 novembre 1931. — T. S. = 2' ; T. C. = 7'.

Injection de 1 cc. 5 d'huile au 1/100^e.

10 novembre. — T. S. = 1' 1/2 ; T. C. = 8'.

Injection de 1 cc. 5 d'huile phosphorée.

12 novembre. — Bon état.

13 novembre. — T. S. = 2' ; T. C. = 6'.

17 novembre. — T. S. = 2' ; T. C. = 5'.

20 novembre. — T. S. = 2' ; T. C. = 5'.

Fibrine du sang = 2 gr. 64 (remarquons que cet abaissement notable de la fibrine ne se traduit par aucun trouble de la coagulation).

11 décembre 31. — T. S. = 2' 1/2 ; T. C. = 8'.

Injection de 1 cc. 5 d'huile phosph.

4 janvier 1932. — T. S. = 2' 1/2 ; T. C. = 8'.

Injection de 2 cc. d'huile phosph.

7 janvier 32. — T. S. = 2' ; T. C. = 7'.

Injection de 1 cc. 5 d'huile phosph.

28 juin 1932. — L'intoxication a été suspendue 5 mois.

Nous retrouvons un animal *très gras* pesant 9 kg. 800 (au lieu de 8 kg. 800) en bon état général.

T. S. = 2' ; T. C. = 6'.

Injection de 2 cc. d'huile phosph.

5 juillet 32. — T. S. = 4'.

Injection de 1 cc. d'huile phosph.

12 juillet. — T. S. = 3' ; T. C. = 7'.

1 cc. d'huile phosph.

28 septembre. — T. S. = 2' ; T. C. = 5'.

2 cc. d'huile phosph.

5 octobre. — Injection de 1 cc. 5 d'huile phosph.

7 octobre. — T. S. = 3' ; T. C. = 8'.

Injection de 2 cc. d'huile phosph.

11 octobre. — T. S. = 3' ; T. C. = 10'.

Fibrine = 1 gr. 80.

Injection de 1 cc. d'huile phosph. (Notons que la fibrine est tombée de 2 gr. 64 le 20 novembre 31 à 1 gr. 80. Le trouble de la coagulation commence seulement à apparaître, sans trouble notable du saignement.)

15 octobre. — 1 cc. d'huile phosph.

18 octobre. — T. S. = 4'.

20 octobre. — 2 cc. d'huile phosph.

22 octobre. — Poids : 9 kilogrammes. (Amaigrissement.)

T. S. = 4' ; T. C. = 8'.

1 cc. d'huile phosph.

24 octobre. — 1 cc. d'huile phosphorée.

3 novembre. — 2 cc. d'huile phosph.

5 novembre. — 2 cc. d'huile phosph.

8 novembre. — 1cc. 5 d'huile phosph. : subictère, urines foncées.

T. S. = 4' à gauche ; 3' à droite ; T. C. = 12'.

10 novembre. — Décès sans qu'il y ait eu d'hémorragies externes.

Autopsie : Pas d'épanchement sanglant dans les cavités pleurales ou péritonéales. Pas de purpura péritonéal. Surcharge graisseuse abondante du péritoine.

Le foie est jaune avec une piqueté rouge. Il saigne à la coupe.

Le sang est incoagulable dans les vaisseaux et le cœur, sans caillots.

Anatomie pathologique (D^r ALBOT) :

Rein : Sclérose glomérulaire.

Foie : Ictère histologique diffus avec cellules de KUPPER turgescents.

Les espaces portes sont un peu scléreux et infiltrés de cellules rondes. *Réticulose* diffuse importante, infiltration graisseuse diffuse importante de toutes les cellules hépatiques.

Remarquons la particulière résistance de cet animal à l'intoxication. Celle-ci a été poursuivie pendant *un an* d'une façon à vrai dire irrégulière. Elle ne s'est traduite par aucune hémorragie interne ou externe, mais par un abaissement de la fibrine considérable de l'ictère et des troubles médiocres de la coagulation, pendant la vie. Pas de modifications appréciables du temps de saignement.

CHIEN N° III. — Témoin. Poids : 12 kg. 500.

17 novembre 1931. — T. S. = 2' 1/2 ; T. C. = 6'.

Injection de 2 cc. 5 d'huile phosph.

20 novembre 31. — T. S. = 2' ; T. C. = 5'.

Fibrine = 2 gr. 50.

11 décembre. — T. S. = 7', conjonctives injectées.

Injection de 2 cc. 5 d'huile phosph.

15 décembre. — T. S. = oreille droite 7', oreille gauche 8' 1/2 ; T. C. = 6'.

18 décembre. — T. S. = O. D. = 7', O. G. = 7' 1/2.

Injection de 2 cc. 5 d'huile phosph.

22 décembre. — On constate le matin la présence de sang dans la cage semblant provenir de la gueule.

23 décembre. — Hémorragies spontanées par la gueule. Elles se reproduisent sous nos yeux pendant la recherche du temps de saignement et de coagulation (nous n'utilisons pas de mors, mais seulement une muselière qui ne traumatise pas la gueule).

Le T. S. = 10' ; T. C. = 12'.

Fibrine = 1 gr. 092.

4 janvier 32. — T. S. = 6' ; T. C. = 7'.

Injection de 4 cc. d'huile phosph. l'intoxication a été

suspendue 11 jours et la tendance hémorragipare s'est atténuée. Elle va reprendre les jours suivants.

7 janvier 32. — T. S. = O. D. = 11', O. G. = 11' 1/2 ; T. C. = 15'.

Injection de 2 cc. 5 d'huile phosph.

9 janvier. — Décès le matin.

L'autopsie montre des organes très congestionnés. Il y a du sang dans la cavité pleurale.

Le Foie est *jaune*, saigne à la coupe.

La rate : congestive.

En résumé, ce chien a subi une intoxication régulière de près de 2 mois. Il a présenté des *hémorragies* externes *spontanées*, un syndrome hémorragipare caractérisé par un très grand allongement du temps de saignement, le sang coulant très abondamment par la petite scarification de l'oreille, une augmentation assez forte du temps de coagulation avec gros abaissement du taux de la fibrine (à un gramme), des hémorragies internes retrouvées à l'autopsie

Les stigmates sanguins sont absolument ceux retrouvés dans les hépatites subaiguës toxiques ou infectieuses de l'homme.

Anatomie pathologique (Dr ALBOT) :

Foie : Le foie est uniformément infiltré de graisse. Autour des espaces portes on note un *début de cirrhose* avec capillaires congestionnés, cellules hépatiques en dégénérescence homogène atrophique, cellules histiocytaires turgescentes englobées dans une trame collagène déjà épaissie.

Dans le reste du lobule, les cellules hépatiques sont très fortement abîmées avec noyaux irréguliers. Les sinusoides sont modérément congestionnés.

A signaler le volume important des cellules de KUPFER. Les sinusoides sont plus congestionnés et plus volumineux dans les régions centro-lobulaires que dans les régions péri-portales.

Rate : Les sinus de la rate sont peu congestionnés, mais les cellules des cordons de BILLROTH sont très volumineuses, éosinophiles, à contours mal définis et semblent parfois entrer en coalescence. On note dans les sinus quelques plasmocytes.

Rein : Pas de très grosses lésions macroscopiques. Presque tous les glomérules sont congestionnés : certains glomérules sont en voie de sclérose, avec sclérose de la capsule de BOWMANN. On note en certains points une très légère sclérose interstitielle surtout autour des glomérules.

Pas de lésions évidentes des tubes.

Pas d'infiltration cellulaire.

CHIEN n° 4. — Splénectomisé — Poids : 7 kilogrammes.

Splénectomie le 2 novembre :

L'intoxication est poursuivie à partir du 17 novembre parallèlement à celle du chien témoin n° 3. Chaque injection correspond à 2 milligrammes de Phosphore par kilogramme comme pour le n° 3.

17 novembre. — T. S. = 2' ; T. C. = 5'.

Injection de 1 cc. 400 d'huile au 1/100^e

20 novembre. — T. S. = 2' ; T. C. = 4'.

11 décembre. — T. S. = 2'.

Injection de 1 cc. 400 d'huile phosph.

15 décembre. — T. S. = O. G. = 3' ; O. D. = 3' 1/4 ;

T. C. = 6'.

18 décembre. — T. S. = 3'.

Injection de 1 cc. 500 d'huile phosph.

Meurt le 22 décembre sans avoir présenté d'hémorragies.

Autopsie : Epiploon graisseux. Les cavités péritonéales,

la plèvre ne contiennent pas de sang. Les poumons sont pâles.

Le Foie rouge, congestionné, avec travées jaunâtres.

Anatomie pathologique :

Foie : Congestion diffuse des sinus. Cellules hépatiques modérément infiltrées de graisse. Pas de désorganisation de la travée comme pour le n° 1.

Conclusions : L'intoxication parallèle du chien 3 témoin et du 4 splénectomisé antérieurement provoque la mort du n° 4 sans traces d'hémorragie externe ou interne, sans modification appréciable des stigmates hématologiques, provoque la mort du n° 3 après un syndrome hémorragipare avec des hémorragies internes et des stigmates sanguins important : temps de saignement très augmenté, temps de coagulation un peu allongé, abaissement de la fibrine.

CHIEN n° 5. — Témoin : Poids : 12 kg. 800.

19 janvier 1932. — T. S. = 2' 1/2 ; T. C. = 6'.

Injection de 5 cc. d'huile phosph. (soit 4 milligrammes de de phosphore par kilogramme).

Décès le 21 janvier sans hémorragies.

Anatomie pathologique :

Foie : sidération massive du parenchyme.

Rate : Infiltration hémorragique des sinus de la rate avec réaction modérée de la pulpe rouge.

CHIEN n° 6. — Splénectomisé : Poids : 10 kilogrammes.

Splénectomie le 13 janvier 1932.

19 janvier. — T. S. = 2' ; T. C. = 7'.

Injection de 4 cc. d'huile phosph. (4 milligrammes par kilogramme).

21 janvier. — Décès sans hémorragies.

Anatomie pathologique :

Foie : aspect de sidération massive du parenchyme hépatique avec état homogène atrophique des travées qui sont disloquées par places et congestion diffuse des sinusoides, sans qu'il existe de lésions prédominantes dans une région du lobule.

Nous avons dans cette expérience, employé des doses trop importantes (4 milligrammes de phosphore par kilogramme) de poison. Le résultat est une sidération massive du Foie avec mort en 48 heures sans que puisse s'établir un syndrome hémorragique.

Ces cas (5 en particulier) où les lésions du foie sont les plus importantes que nous ayons observées ne s'accompagnent pas, notons-le dès maintenant d'hémorragies.

CHIEN n° 7. — Témoin : Poids : 12 kg. 700.

11 février. — T. S. = 4' ; T. C. = 10'. Fibrine : 4 gr. 41.

Injection de 2 cc. 5 d'huile phosph.

17 février. — T. S. = 4' ; T. C. = 15'.

Injection de 2 cc. 5 d'huile phosph.

18 février. — T. S. = 4' ; T. C. = 15' ; 2 cc. 5 d'huile phosph.

23 février. — T. S. = O. D. = 9' ; O. G. = 10' ; T. C. = 14'.

Fibrine = 1 gr. 68.

Ce chien ayant la maladie, ne peut être gardé au chenil et doit être sacrifié sans attendre l'évolution spontanée.

On ne retrouve pas d'hémorragies à l'autopsie.

Anatomie pathologique :

Foie : aspect d'hépatite diffuse avec état clair des cellules. foie d'infiltration grasseuse.

Réflexions : On voyait se dessiner chez cet animal un syndrome hémorragique qui aurait sans doute été analogue à celui du n° 3. Il est dommage que nous ayons été obligé de le sacrifier prématurément.

Déjà on observait un temps de saignement très allongé (10 minutes) abondant, un temps de coagulation un peu allongé 14'. Notons en passant que ce trouble semble minime si l'on considère l'abaissement de la fibrine passée de 4 gr. 41 le 11 à 1 gr. 68 le 23 février.

CHIEN n° 8. — Spénectomisé : Poids : 11 kilogrammes.

Splénectomie le 13 janvier.

11 février. — T. S. = 3' ; T. C. = 9'.

Fibrine = 3 gr. 70.

Injection de 2 cc. 300 d'huile phosph.

17 février — T. S. = 3' ; T. C. = 10' ; 2 cc. 300 d'huile phosph.

19 février. — T. S. = 2' 1/2. T. C. = 11'.

21 février. — Décès sans hémorragies.

Autopsie :

Pas de sang dans les cavités pleurales ou péritonéales.

Foie jaune, mou, friable.

Non seulement il n'y a pas eu trace d'hémorragie chez cet animal, mais le temps de saignement est resté normal pendant toute la durée de l'intoxication, contrairement à ce que l'on observait chez le témoin n° 7.

Pas d'examen histologique.

CHIEN n° 9. — Témoin : Poids : 6 kg. 500.

3 mai 1932. — T. S. = 2' ; T. C. = 7'.

Injection de 1 cc. 5 d'huile phosph.

10 mai 1932. — T. S. = 2'.

Injection de 1 cc. 5 d'huile phosph.

17 mai. — T. S. = 3'.

Injection de 1 cc. 5 d'huile phosph.

24 mai. — T. S. = 5'.

Injection de 1 cc. 5 d'huile phosph. subictère.

26 mai. — Décès sans hémorragies externes.

A l'autopsie :

Foie jaunâtre.

Rate nettement de volume inférieur à la normale.

Pas d'hémorragies ni de purpura péritonéal.

Pleurésie légèrement hémorragique.

Anatomie pathologique :

Foie Sclérose importante irradiant autour des espaces portes, grosse désorganisation cellulaire. Très nombreux thrombi-biliaires dans les canalicules dilatés et aussi dans les cellules de KUPFER qui sont très volumineuses.

Rate : prolifération macrophagique assez importante. Amas de globules rouges par places.

CHIEN n° 10. — *Splénectomisé* le 27 avril 1932 : Poids : 7 kg. 800.

3 mai 32. — T. S. = 2' ; T. C. = 7'.

Injection de 1 cc. 5 d'huile phosph.

10 mai 1932. — L'animal à la maladie des chiens. On doit interrompre l'expérience et le sacrifier pour éviter les contaminations au chenil.

Résumé de l'expérience 9 et 10.

C'est la moins caractéristique de notre série. L'intoxication du témoin 9 poursuivie normalement n'a amené qu'une augmentation insignifiante du temps de saignement (5') sans hémorragies externes. L'autopsie ne révèle pas d'hémorragies internes (du liquide séro-sanglant dans la plèvre).

Le 10 a dû être sacrifié prématurément.

CHIENNE n° 11. — *Témoin* : Poids 6 kg. 700.

21 juin 1932. — T. S. = 4'.

Injection de 1 cc. 100 d'huile phosph.

28 juin. — T. S. = 4' ; T. C. = 7'.

Injection de 1 cc. 400 d'huile phosph.

5 juillet. — T. S. = 8' à droite ; 9' à gauche.

Injection de 1 cc. 300 d'huile phosph.

12 juillet. — T. S. = 7' ; T. C. = 10'.

Injection de 1 cc. 200 d'huile phosph.

Interruption de 2 mois et demi.

le 28 septembre. — les troubles observés antérieurement (le 12 juillet) ont disparu ; le T. S. est à 3' ; le T. C. à 7'.

Injection de 1 cc. 5 d'huile phosph.

5 octobre. — 1 cc. 5 d'huile phosph.

7 octobre. — T. S. = 5' ; T. C. = 7'.

Injection de 1 cc. d'huile phosph.

10 octobre. — Animal fatigué, un peu ictérique.

Le matin on trouve du sang en quantité abondante dans la cage, hémorragie qui semble provenir des voies génitales et qui n'est sans doute que l'exagération d'un saignement physiologique.

11 octobre. — Décès à 12 heures.

Autopsie : Présence de sang sur les poils des pattes de derrière et sur la queue.

Ouverture de la cavité abdominale : masses musculaires congestionnées, laissant échapper du sang noirâtre et fluide à la coupe.

Pas de surcharge graisseuse péritonéale, pas de sang dans le péritoine.

Les vaisseaux du péritoine sont injectés et l'on observe quelques rares taches hémorragiques sur le mésentère.

Ouverture de la cavité thoracique : pas de sang ni de liquide dans la plèvre.

Foie jaune avec piqueté rouge, saigne abondamment à la coupe.

Rate de volume normal.

Anatomie pathologique (Dr Albot) :

Rate : la prédominance des lésions est au niveau de la pulpe rouge. Prolifération considérable des cellules endo-

théliales et *réticulose diffuse* très importante. En certains points, travées congestives importantes.

Foie : beaucoup moins de *réticulose* que dans le n° 9.
Sclérose périportale incipiens.

Infiltrations graisseuse diffuse massive de toutes les cellules hépatiques avec thrombi-biliaire dans les cellules hépatiques.

Rein : Congestion, quelques lésions des tubes sécréteurs. Tous les glomérules sont atteints et présentent de la congestion.

Légère sclérose de la capsule de BOWMANN.

CHIEN n° 12. — *Splénectomisé le 14 juin 1932* : Poids : 7 kg. 300.

21 juin 1932. — T. S. = 2'.

Injection de 1 cc. 300 d'huile phosph.

28 juin. — T. S. = 2' ; T. C. = 5' ; 1 cc. 500 d'huile phosph.

5 juillet. — T. S. = 3' ; 1 cc. 300 d'huile phosph.

12 juillet. — T. S. = 3' ; T. C. = 8' ; 1 cc. d'huile phosph.

Interruption de 2 mois et demi.

28 septembre. — T. S. = 2' ; T. C. = 4' ; 1 cc. 600 d'huile phosph.

5 octobre. — 1 cc. 500 d'huile phosph.

7 octobre. — T. S. 2' 1/2 ; T. C. = 8'.

Injection de 1 cc. 5 d'huile phosph.

10 octobre. — T. S. = 2' ; T. C. = 7'.

Le chien est très malade et ne présente aucune tendance aux hémorragies.

15 octobre. — Injection de 0 cc. 5 d'huile phosph.

18 octobre. — T. S. = 2'.

20 octobre. — Injection de 1 cc. d'huile phosph.

22 octobre. — L'animal est très amaigri (5 kg. 500) les conjonctives sont jaunes, les urines ictériques.

T. S. = 3' ; T. C. = 7'.

Injection de 0 cc. 5 d'huile phosph.

24 octobre — T. S. = 3' 1/2.

Injection de 1 cc. d'huile phosph.

25 octobre. — Décès. L'animal n'a pas saigné avant de mourir.

A l'ouverture des cavités thoraciques et abdominales pas d'épanchement, ni séreux, ni sanglant.

Péritoine gras, jaunâtre, pas de purpura.

Foie jaune marron avec piqueté rouge, saigne à la coupe.

Rein pâle, petit.

Poumons pâles atelectasiés.

Il y a des caillots dans les vaisseaux.

Anatomie pathologique (Dr ALBOT) :

Rein : présente de véritables ilots de sclérose, séparés par un parenchyme beaucoup moins altéré.

Dans l'ensemble, le processus prédominant est une sclérose interstitielle, alors qu'à l'inverse les lésions tubulaires semblent modérées.

Cette sclérose interstitielles s'exagère en certains points, au point d'étrangler les tubes sécréteurs qui par endroits prennent un aspect cubique, atrophique ou dilaté.

Tous les glomérules sont atteints de lésions considérables au point de prendre l'aspect de pain à cacheter.

Foie : dilatation diffuse des canalicules biliaires avec thrombi-biliaires dans les cellules hépatiques, dans les canalicules, dans les cellules de KUPFER très volumineuses et turgescentes. Dans les régions centro-lobulaires plages où il y a atrophie considérable des cellules hépatiques qui laissent vides les logettes de réticuline, lesquelles sont remplies par des débris de cellules épithéliales, par des globules rouges, par des polynucléaires, et par des cellules de KUPFER énormes et gorgées de pigments biliaires.

Aspect typique d'atrophie jaune aiguë avec très gros ictère histologique.

Résumé des expériences 11 et 12 :

L'intoxication du 11 a provoqué un allongement considérable du temps de saignement. Pendant l'interruption de 2 mois il semble que les lésions se soient réparées. Il faut recommencer une intoxication progressive pour obtenir un nouvel allongement du temps de saignement et des hémorragies génitales abondantes, quelques hémorragies internes à l'autopsie.

Le 12 parallèlement intoxiqué fait de l'ictère, mais ne présente aucun trouble sanguin et aucune hémorragie externe ni interne.

Cependant le 12 présentait des lésions hépatiques considérables d'atrophie jaune aiguë.

Le 11 par contre, à des lésions d'infiltration grasseuse massive du foie joint des lésions spléniques très importantes de réticulose diffuse.

Considérons à présent l'ensemble de notre expérimentation. Un premier fait s'en dégage : c'est la difficulté relative d'obtenir des hémorragies chez le chien. Il faut évidemment une intoxication subaiguë et assez longue et il est assez surprenant que Doyon ait pu obtenir des hémorragies alors que ses expériences duraient de 4 à 10 jours.

La dose maxima à chaque injection est de l'ordre de 2 mmgr. de phosphore par kilo. En pratiquant une injection par semaine on obtient une évolution progressive et lente. Aussitôt que l'on rapproche deux injections, les accidents se précipitent. Mais certains animaux présentent une résistance particulière ; dans le cas n° 2 par exemple, on ne peut incriminer la qualité de l'huile phosphorée qui provoquait en

même temps des accidents rapides chez d'autres chiens.

De nos 6 expériences portant sur 12 chiens, il faut extraire celle des chiens 5 et 6. Nous avons pratiqué une seule injection de 4 mmgr. par kg. qui a entraîné la mort en 48 heures, sans hémorragies.

On peut cependant en tirer un enseignement. En effet, c'est dans ces 2 cas que les lésions du parenchyme étaient portées à leur maximum, véritable sidération massive, classiquement connue. Or il n'y a pas trace dans ces 2 cas d'hémorragies internes ou externes : ceci ne prouve-t-il pas déjà que ce n'est pas la destruction du parenchyme hépatique qui est la cause des hémorragies, qu'il faut obtenir par un empoisonnement prolongé la lésion, plus difficile à réaliser, d'autres organes.

Dans les 5 autres expériences une est douteuse : le n° 9 n'a présenté aucune hémorragie notable. Mais le 3 et le 11 ont eu des hémorragies externes et internes et un temps de saignement très allongé. Le 1 a eu des hémorragies internes, le 7 sacrifié avant que des hémorragies aient pu survenir avait un temps de saignement à 10 minutes.

Ainsi, dans 4 cas sur 5 l'intoxication phosphorée a réalisé un syndrome hémorragique plus ou moins accentué, mais indubitable.

Or 5 chiens ayant *antérieurement* subi la splénectomie ont été parallèlement intoxiqués.

Aucun des 5 n'a présenté la moindre hémorragie soit externe, soit interne ; et même, plus, aucun n'a

esquissé un allongement notable du temps de saignement recherché à l'oreille.

Quant au temps de coagulation, il s'est comporté de manière identique pour les deux séries, son allongement est resté assez minime malgré les chiffres très bas où tombait la fibrine ; un trouble plus sérieux ne doit s'observer qu'au moment même de la mort comme le notait DOYON. Après la mort, on ne trouvait généralement pas de caillots dans les vaisseaux.

Ainsi notre expérience dissocie nettement les deux phénomènes :

La diminution de la coagulation du sang, phénomène hépatique par carence de fibrine, mais qui n'est pas facteur d'hémorragies, et la tendance aux hémorragies.

Or celle-ci ne se produit que chez les animaux ayant une rate. Ceci nous semble démontrer que *la lésion de la rate est nécessaire pour qu'apparaissent des hémorragies*, associée ou non aux lésions d'autres organes, en particulier du foie dont les cellules de KUPFER ne sont sans doute pas sans jouer un rôle comme le laisse présumer l'anatomie pathologique.

Il n'est pas sans intérêt de considérer à présent, les renseignements fournis par l'*anatomie pathologique* dans leur ensemble.

On est frappé d'abord par la diversité des lésions observées. Ceci avait déjà été noté par FIESSINGER et ALBOT, par ROSSLE qui écrit : « Dans les expériences sur l'animal les réactions obtenues sont différentes,

même lorsque les expériences sont menées de façon absolument identique ».

Dans le cas d'intoxication rapide (chiens 5 et 6) on obtient une sidération massive de tout le parenchyme hépatique.

Dans l'intoxication subaiguë ou lente : des lésions variables

- d'hépatite hémorragique formant de vastes placards par place

- de dégénérescence graisseuse pouvant devenir très accentuée et pouvant coïncider avec

- une réticulose diffuse parfois remarquablement intense, d'autres fois simplement localisée autour des espaces portes. Les cellules de KUPFER sont toujours volumineuses, turgescentes.

- enfin des lésions histologiques d'ictère avec dilatation des canalicules, thrombi-biliaires dans les cellules hépatiques, dans les canalicules, dans les cellules de KUPFER.

Il n'y a pas de correspondance entre certaines de ces lésions hépatiques et l'apparition d'hémorragies soit pendant la vie, soit constatées à la vérification nécropsique. On ne peut valablement nous objecter qu'ont saigné ceux de nos chiens dont les lésions hépatiques étaient au maximum.

Le chien 12 présente l'aspect le plus typique d'atrophie jaune aiguë avec gros ictère histologique. Or il n'a pas saigné.

Le chien 11 a des lésions de dégénérescence graisseuse et saigne.

Comment expliquer ce cas, si l'on ne fait intervenir dans la pathogénie des hémorragies un autre organe ? Quant aux lésions spléniques, elles sont considérables : congestion avec réaction macrophagique, hémorragies par places, surtout réticulose diffuse, particulièrement intense dans le cas 11. Les lésions sont toujours prédominantes dans la pulpe rouge.

En terminant, nous ferons remarquer que le rôle de la rate à l'origine des hémorragies semble particulièrement important à la lecture de ces faits expérimentaux. Dans le cas où la splénectomie arrête des hémorragies, comme dans le purpura, on peut invoquer, à tort croyons-nous, un mécanisme plus ou moins indirect, sur la moelle, par exemple, déterminant une poussée de plaquette qui met fin aux saignements.

Mais ici, la splénectomie a précédé de quelques jours à plusieurs semaines l'intoxication phosphorée, et celle-ci n'a pas fait saigner les chiens ainsi mutilés. N'est-ce pas la preuve que la lésion splénique joue un rôle direct de nature évidemment encore imprécise à l'origine de tout syndrome hémorragipare ?

En résumé, il reste acquis de notre expérience que l'intoxication phosphorée entraîne bien des hémorragies chez le chien comme l'avait vu Doyon, à condition de mener l'intoxication d'une manière subaiguë pendant plusieurs semaines et non brutalement.

Quand on intoxique en même temps à doses proportionnelles avec la même huile phosphorée des chiens préalablement splénectomisés, on n'observe chez ceux-ci aucune hémorragie, aucune tendance à un allongement quelconque du temps de saignement. On ne peut incriminer les inégales lésions du foie pour expliquer un comportement aussi différent. Parmi les chiens splénectomisés, certains avaient les plus importantes lésions du parenchyme hépatique et n'ont cependant pas saigné.

Quant au fibrinogène, il diminue indistinctement chez tous les chiens, le phénomène entraînant une hypocoagulabilité qui ne devient d'ailleurs considérable que près de la mort.

Ainsi, la tendance aux hémorragies, l'hémogénie de l'intoxication phosphorée est démontrée un symptôme splénique.

L'hypocoagulabilité par baisse de fibrinogène, un symptôme hépatique.

L'association des deux ordres de symptômes se retrouve dans les intoxications qui lèsent gravement le foie et la rate.

Mais la lésion splénique et l'hémogénie qu'elle entraîne est indispensable pour qu'apparaisse l'hémorragie.

Il n'existe donc aucune preuve expérimentale d'une relation entre les lésions de la cellule hépatique et la production des hémorragies. *L'expérimentation permet, au contraire, d'affirmer la nécessité d'une lésion splénique à l'origine de tout syndrome hémorragipare,*

Ceux observés chez les hépatiques ne faisant pas exception à la règle générale.

Quant à la nature même de l'action de la rate, au mécanisme intime des hémorragies c'est un problème encore trop complexe et qui reste à élucider.

ANNEXE AU CHAPITRE II

Intoxication phosphorée des rats

Nous avons voulu rechercher de quelle manière et avec quelles doses on obtenait le plus facilement des hémorragies en intoxiquant des rats par le phosphore.

Nous avons employé pour plus de commodité une huile phosphorée au millième, quatre rats recevaient un centimètre cube d'huile phosphorée, l'un une fois, l'autre deux fois, le 3^e trois fois par semaine et le quatrième tous les jours.

Quatre rats étaient intoxiqués de même manière mais avec des doses de $1/2$ centimètres cube et enfin quatre rats avec des doses de $1/4$ de centimètre cube.

La dose de 2 centimètres cubes par semaine entraîne une mort rapide, la dose de un centimètre cube $1/2$, une mort assez rapide (3 semaines), quand l'intoxication est faite à dose de $1/2$ centimètre cube espacées, mais une tolérance qui dure au bout de 6 semaines quand elle est le fait d'injections de $1/4$ de centimètre cube quotidiennes.

Enfin la dose de 1 centimètre cube entraîne la mort

au bout de 6 semaines, quand on pratique une injection unique par semaine, mais est tolérée quand les doses sont fractionnées ; il faut donc tenir compte, non seulement de la quantité hebdomadaire de toxique introduite mais de la manière dont elle est administrée ; à doses égales, les petites injections répétées sont moins vulnérantes que les injections plus importantes et espacées.

Il faut également tenir compte de la résistance particulière de l'animal.

En général les hémorragies ne se sont produites que chez les animaux intoxiqués pendant plus de 2 semaines se manifestant sous forme de suintement nasal sanglant ou de petites gingivorragies. Pour provoquer des hémorragies on doit donc avoir recours à des intoxications subaiguës de l'ordre de celles utilisées dans un but cirrhogène.

Il faut quand on manie le phosphore essayer de pallier à sa trop grande nocivité hépatique, par la répétition de doses minimales de toxique. L'intoxication aiguë qui provoque un véritable ictère grave, avec désintégrations graisseuses de la glande n'est pas hémorragipare. Ceci devrait déjà faire suspecter combien reste secondaire le rôle de l'élément parenchymateux dans les hémorragies par intoxication phosphorée.

Notons la banalité des hémorragies chez le rat. On la retrouve au cours de toutes les maladies graves et des carences en vitamine. Nous voulions intoxiquer comparativement des rats splénectomisés mais on

éprouve une grande difficulté à les conserver, ils meurent rapidement d'anémie infectieuse.

Nous n'avons pu conserver au-delà de plusieurs semaines après la splénectomie que deux animaux.

Chez ceux-ci l'intoxication phosphorée n'a pas provoqué d'hémorragies ; mais nous ne voulons pas tenir compte d'une expérience portant sur un si petit nombre de sujets d'autant que les causes d'erreur sont plus grandes chez le rat, que chez tout autre animal.

LES SPLÉNOPATHIES D'ORIGINE HÉPATIQUE EXISTENT-ELLES ?

Nous sommes arrivés à cette conclusion que les hémorragies et le purpura des hépatiques tirent leur origine d'un trouble du fonctionnement de la rate.

N'est-ce pas, dira-t-on, une distinction bien inutile de rendre à la rate la part des symptômes qui lui revient dans le tableau clinique des cirrhoses ? Puisque la splénomégalie est la conséquence de la cirrhose, provoquée par l'hypertension portale, c'est, en somme, par un mécanisme indirect toujours le foie qui est responsable de ces hémorragies.

Nous ne pourrions, sans élargir trop considérablement le cadre de cette étude reprendre longuement les rapports de la rate et du foie. Pourtant rien ne paraît aujourd'hui plus discutable que les réactions spléniques d'origine hépatique. L'hypertension portale n'explique rien, les splénomégalies précédant souvent l'apparition de tout signe d'hypertension portale.

CHAUFFARD, en 1892, écrivait déjà : « ce double fait que la rate est déjà tuméfiée avant l'ascite et le reste, alors que celle-ci a disparu, nous montre que la splé-

nomégalie n'est pas toujours en rapport direct avec l'obstruction porte, il y a là un point de physio-pathologie qui nous est encore mal connu ».

La ligature même lente de la veine splénique aboutit toujours à l'atrophie scléreuse de l'organe après une éphémère turgescence. Et, dans le foie cardiaque, où la gêne circulatoire porte devrait être intense, on ne voit jamais de splénomégalie.

« La rate des cardiaques petite et fibreuse, s'oppose par tous ses caractères à la grosse rate des cirrhoses ou de l'anémie splénique » (Léon KINBERG). Quant au cours de l'asystolie on a pu observer une grosse rate, c'est qu'il existait toujours un autre facteur qui la motivait, endocardite maligne, anémie ou autre.

L'influence de la rate sur le foie paraît beaucoup plus logique et démontrable.

CHAUFFARD et CASTAIGNE avaient montré que des colorants ou l'encre de Chine injectés dans l'artère splénique se retrouvent au bout de 24 heures dans les veinules des espaces portes et dans les capillaires intra-lobulaires. CHAUFFARD à plusieurs reprises est revenu sur la possibilité d'hépatites d'origine splénique que la description de BANTI ne faisait que confirmer.

Sans doute le rôle de la rate est plus important qu'on ne le croit dans la genèse des cirrhoses sans qu'on en possède encore de preuves précises. Mais on peut dire comme CHAUFFARD l'écrivait déjà en 1911 (*Journal médical français*) :

« La clinique, l'anatomie pathologique, la physiologie expérimentale s'accordent pour nous montrer la fréquence et l'importance des réactions hépatiques d'origine splénique.

Ce sont les splénopathies d'origine hépatique qui de plus en plus apparaissent comme rares et douteuses et ont maintenant à faire leurs preuves. »

Ces splénopathies, ne sont d'ailleurs pas forcément hypertrophiques et comme dans certains purpuras, la rate malade peut être de volume normal ou inférieur à la normale.

Mais dans tous les cas elles semblent bien être autre chose que la simple conséquence mécanique la cirrhose du foie

On peut formuler à leur sujet différentes hypothèses :

Celle qui, à la suite des auteurs Allemands, fait de la cirrhose une maladie de tout le système réticulo endothélial, le foie étant frappé, surtout en tant que participant à ce système par son mésenchyme, réserve à la rate un rôle particulièrement important puisqu'elle est le centre du système (EPPINGER).

Son atteinte serait sans doute initiale, et la maladie de BANTI ne ferait que donner l'image au ralenti de l'évolution des cirrhoses.

Quelque soit la conception adoptée, l'atteinte splénique ne peut plus être considérée comme réactionnelle, secondaire à la lésion du parenchyme hépatique.

Il est donc précieux réellement, d'isoler dans la

symptomatologie si complexe des cirrhoses un ensemble de signes qui nous renseignent sur la réalité et l'étendue de la participation splénique.

C'est ce que nous nous sommes efforcés de faire.

CONCLUSIONS

1) Les cirrhotiques présentent deux ordres d'accidents hémorragiques qui nous paraissent cliniquement bien distincts :

Les grandes hémorragies digestives ; elles surviennent surtout au début de la maladie, restent isolées, ne s'accompagnant d'aucun trouble de la crase sanguine.

Le purpura hémorragique de la période d'état où l'on retrouve d'une façon variable les stigmates de l'hémogénie.

2) Les hémorragies digestives ne peuvent trouver leur explication ni dans la rupture de varices œsophagiennes, trop inconstantes et dont il resterait d'ailleurs à justifier l'existence, ni dans l'hypertension portale, encore moins dans une insuffisance hépatique généralement absente à la période où surviennent ces hémorragies.

Cliniquement, elles sont identiques aux hémorragies des splénopathies hémorragipares, comme elles, elles sont justiciables de la splénectomie qui doit les faire cesser et qui en fait, a amené la guérison dans plusieurs observations, dont deux rapportées ici.

3) Le purpura des hépatiques est identique cliniquement au purpura des hémogéniques. Il s'accompagne des mêmes stigmates sanguins. Il s'y surajoute il est vrai, parfois, un certain degré d'hémo-philie, toujours discret, mais ceci ne modifie en rien le tableau clinique, et n'est d'ailleurs pas exceptionnel chez les hémogéniques.

L'impression clinique est donc qu'il doit relever de la même étiologie et que c'est dans un trouble du fonctionnement de la rate, et non dans l'insuffisance hépatique qu'il faut en chercher la cause.

4) En fait, on ne peut justifier cliniquement, que des hémorragies soient dues à l'insuffisance hépatique, toutes les affections hémorragipares frappant non seulement le foie mais la rate.

5) Expérimentalement on peut démontrer que les lésions graves du foie entraînent une diminution du fibrinogène du sang avec hypocoagulabilité sanguine.

Mais il faut que cette hypofibrinémie soit très accentuée pour provoquer des troubles notables, et ce n'est le fait que des insuffisances hépatiques à leur période terminale.

D'autre part, on peut observer des retards de la coagulation avec un taux de fibrine normal et même augmenté.

D'autres facteurs interviennent donc dans ces troubles de la coagulation du sang, que nous savons être un phénomène très complexe.

Ceci nous explique que le syndrome hémophilique soit rarement accentué et pur chez les hépatiques.

Il ne semble d'ailleurs pas être à l'origine de leurs hémorragies, ce qui n'a rien d'étonnant puisque nous savons que si l'hémophilie familiale rend les saignements graves et prolongés, elle n'est pas un facteur d'hémorragies spontanées.

6) DOYON ayant observé chez les chiens soumis à l'intoxication phosphorée une tendance très accusée au saignement, en concluait qu'il existe une relation entre les lésions de la cellule hépatique ainsi provoquées et les hémorragies.

Mais il faudrait pour que l'argument garde sa valeur que le foie soit seul lésé par le poison. Or un autre organe n'est-il pas en même temps altéré, ce qui expliquerait plus clairement les hémorragies ?

Nous croyons l'avoir démontré par notre expérimentation.

7) Par intoxication phosphorée nous avons lésé le foie d'animaux préalablement splénectomisés et ils n'ont pas saigné alors que les animaux témoins ont présenté une tendance plus ou moins marquée aux hémorragies internes ou externes.

Ceci démontre pour nous l'origine en majeure partie splénique des hémorragies des hépatiques l'intoxication phosphorée provoquant le type même des graves destructions du parenchyme hépatique réputées hémorragipares.

8) Une dernière preuve de l'origine splénique du purpura des hépatiques est fournie par une observation que nous rapportons et où la splénectomie mit fin aux hémorragies continuelles d'une cirrhotique cependant que les stigmates sanguins disparaissaient.

9) La clinique seule pourra déterminer dans l'avenir jusqu'à quel point les cirrhotiques sont justiciables de la splénectomie et dans quels cas,

10) Il n'en reste pas moins qu'il faut dissocier désormais dans tous syndromes hémorragipares survenant chez un cirrhotique :

Le trouble de la coagulation dû à la baisse du taux du fibrinogène, symptôme hépatique, et

La tendance aux hémorragies, l'hémogénie, symptôme splénique.

VU :

Le Doyen,

BALTHAZARD.

VU :

Le Président de la Thèse,

F. BEZANÇON

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI, DARRE, Mme BERTRAND-FONTAINE, LICHTWITZ et FOUQUET. — Quand pratiquer la splénectomie au cours des purpuras hémorragiques récidivants. (*Soc. Méd. Hôp.*, 6 juillet 1931).
- ABRAMI. — Les grands syndrômes des cirrhoses hépatiques. Essai d'interprétation pathogénique (*Maladies du Foie*, n° 2, 1931).
- ABRAMI, Mme BERTRAND-FONTAINE, LICHTWITZ et FOUQUET. — De l'origine splénique du purpura des hépatiques. (*Soc. Française d'Hématologie*, 6 avril 1932).
- ABRAMI, Mme BERTRAND-FONTAINE, LICHTWITZ et FOUQUET. — De l'origine splénique du purpura des hépatiques (*Paris Médical*, 21 mai 1932).
- ALBOT (Guy). — *Hépatites et cirrhoses* (Thèse Paris 1931).
- ARNAUD. — La variole hémorragique (*Revue de Médecine*, p. 169, 1899).
- AUBERTIN (Ch.). — Syndrome hémophilique et syndrome hémogénique dans les états hémorragiques d'origine hépatique. (*Soc. Française d'Hématologie*, 1^{er} juin 1932).
- AUBBIOT. — (Thèse Lyon, 1911).
- AUDIBERT (V.) et RAYBAUD (A.). — L'hémogénie typhique (*Le sang*, n° 2, 1931).
- BALAN. — Der Einfluss der experimentellen Phosphorvergiftung auf das Fettgewebe. (*Beitr. Pat. Anat.*, 76, 198, 1927).
- BARRELET (Genève). — Les glandes à sécrétion interne dans la cirrhose hépatique (*Annales d'Anat. Path. Médico-chirurg.*, t. IX, n° 4, année 1932).
- BALFOUR. — (*Annals of Surgery*, vol LXV, n° 1, janvier 1917).

- BEAUCHEF. — *De la cirrhose hypertrophique anascitique* (Thèse Paris, 1903-04).
- BLOCH (Marcel). — (Thèse Paris, 1914).
- BON (Henri). — Insuffisance hépatique et hyperhépatie (*P. M.*, 4 janvier 1933).
- BRISSAUD (Etienne). — *La coagulation du sang mesurée dans le plasma salé* (Thèse Paris, 1911).
- CAIN (André et M^{lle} BARNAUD. — Le rôle du foie et de la rate dans la production des hémorragies. (*Revue critique de Path. et Thérap.*, mai 1932).
- CAROLI. — *Hépatites ictériques de la lithiase* (Thèse Paris, 1931).
- CASTAIGNE. — Chronique (*Journal Méd. français*, décembre 1911).
- CAUCHOIS. — (Thèse Paris, 1908).
- CHABROL et H. BÉNARD. — (*Paris Méd.*, 31 août 1918).
- CHABROL. — Les splénectomies (*Paris Méd.*, 20 mai 1922).
- CHABROL et BOLTANSKI. — Notions récentes sur la pathologie de la rate. (*Paris Méd.*, 18 mai 1929).
- CHABROL, BUSSON et J. MENNECIER. — Les ictères de l'acide phénylquinoléine carboxylique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 2 nov. 1931).
- CHABROL. — Les hématémèses dites essentielles dans leurs relations avec la pathologie spléno-hépatique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 16 mai 1932).
- CHABROL, MAXIMIN et PORIN. — Un cas d'hématémèse d'origine splénique, heureux résultats de la splénectomie. (*Soc. Méd. Hôp.*, 15 janvier 1932).
- CHAUFFARD. — (in traité CHARCOT, BOUCHARD 1892).
— Formes cliniques des cirrhoses du foie (*Congrès Méd.*, 1897).
— Les réactions hépatiques d'origine splénique (*Journal Méd. Fr.*, Déc. 1911).
— Des hépatites d'origine splénique (*Semaine Méd.*, 1899).
- CHAUFFARD et CASTAIGNE. — Lésions expérimentales du foie d'origine splénique (*Arch. de Méd. Expérimentale*, 1901).
- CHIRAY et THIÉBAUT. — *Les fonctions hépato-biliaires* (Masson, 1930).
- CHAUTEMPS. — *Des hémorragies dans la cirrhose du foie* (Thèse Paris, 1875).
- CHWOSTECK. — Pathogénie des cirrhoses (*Wiener Klinische Wochens.*, 1932).

- CODVELLE. — Les hémorragies gastro-intestinales au cours des splénomégalias primitives. (*Revue Méd. Chirurg.*, Maladies du foie, n° 5, sept-oct. 1930 (Bibliographie importante).
- CORIN et ANSIAUX. — (*Viertel-jahresschrift f. gerichtl. Medizin und öffentl. Sanitätswesen*, 3^e lge, VII, 1).
- DEBOVE et COURTOIS-SUFFIT. — (*Soc. Méd. Hôp.* 17 oct. 1890).
- DE LEOBARDY. — (Thèse Paris, 1921).
- DEVE. — *Normandie Méd.*, 1^{er} mars 1908).
- DOYON. — Coagulation du sang. (*Traité de physiologie normale et pathologique* de H. ROGER, 1926).
- DOYON. — Pathogénie des hémorragies symptomatiques des affections du foie (*Journal Physiol.*, p. 639, 1905).
- DOYON. — Rapports du foie avec la coagulation du sang. (*Journal de Physiol. et Pathol. générale*, mars 1912).
- DOYON, MOREL et KAREFF. — Action du Phosphoresur le Foie (*C. R. S. Biol.*, p. 493, 1905).
- DOYON, GAUTIER et MOREL. — (*Biologie*, 1906).
- DUFOUR et BOURGEOIS. — (*Revue Méd. Française*, n° 6, 1928).
- DUSSAUSAY. — (Thèse Paris, 1877).
- DUKE (W). — A simple instrument for determining the coagulation-time of the blood. (*The arch. int. Méd.*, february 1912).
- ERHARDT. — Des hémorragies gastro-intestinales profuses dans les cirrhoses et dans diverses maladies du foie (Thèse Paris, 1891).
- EPPINGER et RANZI. — *Die hepato-lienalen Erkrankungen* (Berlin, 1929).
- EVEN. — *Les cirrhoses pigmentaires* (Thèse Paris, 1932).
- FEUILLÉ. — Scléroses aiguës et Scléroses lentes. (*S. M. H.*, 25 juin 1925).
- FISSINGER (Noël). — Thèse Paris, 1908).
- FISSINGER. — Processus de sclérose et lésions parenchymateuses dans les cirrhoses du foie. (*S^e A.*, 3 juin 1926).
- FISSINGER et WALTER. — *L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique* (Masson, 1924).
- FISSINGER et ALBOT. — Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie (*Réunion plénière Soc. anatomie*, oct. 1929).
- FISSINGER et DIACONESCU. — Les hémorragies des hépatiques sont-elles d'origine sanguine ou capillaires (*Soc. Méd. Hôp.*, 22 janvier 1925).

- FIESSINGER et BRODIN. — Rapport sur la splénectomie (XIX^e Congrès de Médecine).
- FIESSINGER. — La coagulation du sang après hépactectomie totale (*Soc. Fr. d'Hématologie*, 6 juillet 1932).
- FIESSINGER et OETTINGER. — De la maladie de Banti, (*Rev. Méd.* n^o 12, 10 déc. 1907).
- FOUR. — *Des hémorragies du tube digestif dans la terminaison de la cirrhose alcoolique*, (Thèse Paris, 1890).
- FRANCK. — Die essentielle thrombopénie, (*Berlin Klinische Woch.*, 10 mai 1915).
- FRUGONI. — Gastrorragies au cours de la splénomégalie thrombophlébitique, (*Presse Méd.*, 9 janvier 1929).
- GAUCKLER. — *De la rate dans les cirrhoses et des cirrhoses de la rate* (Thèse Paris, 1905).
- GAUTIER. — (Thèse Lyon, 1895).
- GIBSON. — Affection chronique inflammatoire de la rate. (*Lancet*, 29 oct. 1921).
- GILBERT et LEREBoullet. — La rate hépatique (*Soc. de Biologie*, 12 nov. 1904).
- GILBERT, P. BLUM, DUFOURMENTEL et CHRYSIKOS. — L'examen œsophagoscopique dans les cirrhoses veineuses du foie avec ascite (*Soc. de Biol. Paris*, 12 décembre 1925).
- GLANZMANN. — Die Konzeption der anaphylactoiden purpura, (*Jahb. f. Kinderheilk.* p. 391, 1920) (id. 1918).
- GRÉGOIRE et P. E. WEIL. — Les hémorragies itératives des splénomégalias opérées (*Soc. Fr. d'Hématologie*, 5 juillet 1932).
- GRÉGOIRE et P. E. WEIL. — Des gastrorragies au cours des splénomégalias chroniques primitives. (*Pr. Méd.*, 23 mars 1929).
- GRÉGOIRE. — *Traitement chirurgical des maladies du sang, l'Hémogénie* (Rapport au XLI^e Congrès de l'Ass. Fr. de Chirurgie, oct. 1932).
- GRENET. — *Pathogénie du purpura*. (Thèse Paris, 1905).
- GODARD et PALIOS. — La splénectomie. Recherches expérimentales sur une fonction humorale de la rate. Déductions chirurgicales (*Rev. de Chirurgie*, n^o 2, février 1931).
- GOUGET et PIERRET. — La part de l'insuffisance hépatique dans l'hématémèse des cirrhoses (*P. M.*, 24 déc. 1913).

- GUTTMAN et MICHEL DEMOLE. — Sur l'origine des hématémèses et discussion (*S. Méd. Hôp.*, 29 avril 1932).
- GUBLER. — (Thèse d'agrégation, 1853).
- HANOT. — Varices œsophagiennes. Rupture. Mort (*Bulletin Soc. Anat.*, fév. 1875).
- HARVIER et CAROLI. — Ictère par hépatite dégénérative au cours d'une lithiase vésiculaire. (*S. Méd. Hôp.*, 11 juillet 1930).
- KINBERG (Léon). — *Rate cardiaque* (in Vidal Teissier).
- LANCEREAUX. — *Bulletin médical*, 23 mars 1890).
- LANDRIEUX et MILIAN. — (*Soc. Méd. Hôp.*, 6 avril 1900).
- LETULLE. — Des varices veineuses de l'œsophage dans l'alcoolisme chronique (*Méd. Hôp.*, 1890).
- Varices de l'estomac, (*P. M.*, 26 nov. 1898).
- LE PLAY et AMEUILLE. — Relations entre le foie, la rate et le grand épiploon (*S. Biol.*, 1912).
- MANN et MAGATH. — (*Arch. of int. Médecin*, 1922).
- MARMASSE. — *Sur les varices de l'œsophage au cours des cirrhoses hépatiques* (Thèse Paris, 1899).
- MATHEWS. — *Physiological chemistry*, New-York, 1925).
- MÉNÉTRIÉR. — Hémorragie mortelle par rupture de varices œsophagiennes dans la cirrhose atrophique. Thrombose de la branche gauche de la veine porte. (*Soc. Méd. Hôp.*, 1896).
- MERKLEN (Pr.) et L. ISRAËL. — Les hémorragies digestives des cirrhoses latentes ou méconnues. (*Gazette Hôp.*, 7 oct. 31).
- MIELS et MATHEWS. — (*Arch. int. de Physiol.*, 1924).
- MOUISSET et BEUTER. — Hématémèse mortelle dans la cirrhose, (*P. M.*, 20 avril 1907).
- MOUZON. — *Les plaquettes du sang humain*, (Thèse Paris, 1921).
- MUSTACESCO (Corinne). — *Les hémorragies œsophagiennes et gastriques par rupture veineuse au cours de la cirrhose alcoolique*. (Thèse Paris, 1925).
- NOEGELI. — *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, 1931.
- NOLF. — (*Arch. int. de Physiol.*, 1905, p. 1-43 ; 1906, p. 247).
- NOLF. — Le fibrinogène est-il sécrété par le foie (*C. R. S. B. belge*, 23 juillet 1927).
- *Congrès Fr. de Médecine*, 1912).
- OETTINGER. — Hémorragies digestives sans lésions, (*Soc. de Gastro-entérol.*, 14 janv. et 16 fév. 1924).

- OETTINGER et FIESSINGER. — Maladie de Banti, (*Rev. de Med.*, déc. 1907).
- PINOY et NANTA. — *C. rendu. Acad. Sciences Paris*, 7 fév. 1927).
- PREBLE. — (*The american journal of the médical Sciences*, 1900).
- PRESLE. — (Thèse Paris, 1892).
- QUENU (Jean). — Les résultats de la splénectomie dans le purpura hémorragique (*Rev. de Chirurgie*, p. 24, 1929).
- RITTER. — Endothélia und thrombenbildung. (*Deutsch. Méd. Wochensch.*, p. 1963, 1928).
- RIVOIRE. — Plaquettes sanguines et splénectomie (*P. M.*, 12 mars 1931).
- ROCH et WOHLERS. — Données statistiques concernant 431 cas de cirrhoses (*P. M.*, 12 sept. 1931).
- ROGER. — *Physiologie normale et pathologique du foie* (Masson, édit.).
- ROMMELAERE. — Pathologie de la veine porte (splénophlébite), *Bulletin Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1903).
— Pathologie du système abdominal (pylithrombose), (*Bulletin Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1905).
- ROSENTHAL. — Clinical and hématologie studies on Banti's disease (*The journ. of. American Méd. Associat.*, p. 1887-1925).
- ROSKAM. — (*P. M.*, 21 nov. 1923).
— *Rapport au congrès de dermato-syph. de langue Frse*, Bruxelles 1926).
— Purpuras hémorragiques et thrombopénie (*Sang*, n° 5, 1929).
— Les états hémorragipares du type hémogénique (*Scalpel*, 16 juillet 32).
- ROSSIER (Genève). — Etude sur l'état de la moelle osseuse dans les cirrhoses du foie (*An. d'Anat. path. Méd. chir.*, mars 32).
- ROSSLÉ. — Classification des cirrhoses (*Réunion pleinière soc. anat.*, oct. 29).
- SCARPELLINI (Luigi). — *L'hémogénie infectieuse aiguë* (Thèse Marseille, 1931-32).
- TAPIE. — Splénomégalie tuberculeuse à évolution fibreuse (*S. M. H.*, 25 oct. 26).
- VILLARET et JUSTIN-BESANCON. — Article sur les cirrhoses (*Nouveau traité de Médecine Roger Widai Teissier*).

- WALLICH (Robert). — Thèse Paris, 1930.
- WEIL (P. E.) BOCAGE et ISCH-WALL. — Le syndrome de l'insuffisance hémocrasique du foie (*P. M.*, 1^{er} juillet 1922).
- WEIL et STIEFFEL. — Un cas d'hémophilie symptomatique au cours d'un ictère lithiasique infecté. (*S. M. H.*, janvier 1926).
- WEIL. — Les troubles de la coagulabilité sanguine et du temps de saignement dans les splénomégalias chroniques (*Bulletin Méd.*, p. 635, 1927).
- WEIL. — Un cas parisien de splénomégalie bilharzienne d'origine martiniquaise (*Méd. Hôp.*, 18 mars 1927).
- P. E. WEIL. — Signe du lacet. (*Med. Hôp.*, 9 mai 1930).
- WEIL et GRÉGOIRE. — Indications opératoires dans les splénomégalias primitives (*P. M.*, 26 juillet 1927).
- WEIL, GRÉGOIRE, P. CHEVALLIER et FLANDIN. — Formes cliniques des splénomégalias mycosiques (*P. M.*, n° 57, 16 juillet 1927).
- WHIPPLE. — (*Arch. of. int Médecin.*, 1912).
- WHIPPLE et HURWITZ. — (*The journal of expér. méd.*, XIII, n° 1, 1911).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	11
--------------------	----

PREMIÈRE PARTIE

Les hémorragies gastro-intestinales des cirrhotiques.....	15
---	----

DEUXIÈME PARTIE

Le purpura des hépatiques.....	40
Étude clinique	40
Pathogénie du purpura des hépatiques.....	60
Arguments tirés de la clinique.....	60

TROISIÈME PARTIE

Données expérimentales sur la pathogénie du purpura des hépatiques	85
Rapports du foie avec la coagulation du sang.....	85
Les hémorragies de l'intoxication phosphorée.....	95
Les splénopathies d'origine hépatique existent-elles ?.....	123
Conclusions	127
Bibliographie	131

